

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



UTILIDAD DE LAS ESCALAS DIAGNÓSTICAS  
DE MENINGITIS EN NIÑOS  
EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS

TESIS DOCTORAL

Autora: Reyes Novoa Carballal

Director: Dr. Juan Casado Flores

Madrid Abril 2014



***A Gonzalo***



## AGRADECIMIENTOS

*A Mercedes de la Torre por haberme ofrecido realizar este trabajo en el inicio de mi formación como pediatra animándome así a dedicarme a la investigación, por su apoyo teórico a lo largo de todo el proceso, por su paciencia.*

*A María José Martín por su ayuda en el diseño y en el análisis estadístico.*

*A Juan Casado por haber aceptado dirigir este trabajo de investigación.*

*A Gonzalo Oñoro por su colaboración indispensable para comenzar el estudio y su ayuda en la recogida de datos. Sin su aportación este trabajo no habría sido posible.*

*A Susanna Hernández, Mercedes Sarmiento, Rafael Marañón, Agustín Rodríguez, Abel Martínez, Marta Velázquez, Nuria Cortés y María José Carbonero por su colaboración como coordinadores del estudio en sus centros de trabajo.*

*A todos aquellos pediatras que han colaborado en la recogida de datos y consentimientos.*

*A todos los padres y niños que han aceptado participar en él.*

*A mis padres y a mi hermano Ramón por su ejemplo de dedicación a la investigación científica.*

*A Juan y a Martín por su apoyo, por haber estado siempre cerca.*



## ÍNDICE

JUSTIFICACIÓN.....	13
INTRODUCCIÓN.....	21
Epidemiología y etiología de las meningitis. Cambios tras la introducción de las vacunas frente a meningococo, neumococo y <i>H. influenzae</i> b.....	23
Patogénesis, patofisiología y clínica .....	29
Diagnóstico de las meningitis .....	32
Papel de los reactantes de fase aguda en la atención de meningitis .....	37
Diagnóstico de las meningitis en urgencias: escalas diagnósticas.....	40
Tratamiento de las meningitis.....	58
HIPÓTESIS DEL ESTUDIO .....	65
OBJETIVOS PRIMARIOS.....	69
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	73
PACIENTES Y MÉTODOS .....	77





RESULTADOS .....	87
Bacterial Meningitis Score .....	93
Escala de Boyer .....	94
BMS asociado a la PCT .....	96
Escala de Boyer modificada .....	97
Valor diagnóstico de los hallazgos clínicos.....	103
Valor diagnóstico de los parámetros bioquímicos del líquido cefalorraquídeo .....	107
Valor diagnóstico de la citología del líquido cefalorraquídeo.....	110
Valor diagnóstico del hemograma en sangre periférica .....	112
Valor diagnóstico de los reactantes de fase aguda en sangre periférica.....	119
DISCUSIÓN.....	125
CONCLUSIONES .....	145
RESUMEN.....	151
BIBLIOGRAFÍA.....	159



## *JUSTIFICACIÓN*



## JUSTIFICACIÓN

La meningitis aguda es una inflamación de las membranas que envuelven el cerebro y la médula espinal producida, en la mayoría de las ocasiones, por un agente infeccioso (virus y bacterias principalmente). Las infecciones víricas se resuelven espontáneamente, sin embargo, las bacterianas asocian una elevada morbilidad (hipoacusia, déficits motores y trastornos del aprendizaje) y pueden poner en riesgo la vida del paciente. Uno de los factores pronósticos clave en una meningitis bacteriana es el inicio precoz del tratamiento antibiótico, por este motivo se necesitan herramientas diagnósticas muy sensibles que identifiquen todas las meningitis de esta etiología.

En los países desarrollados, tras la introducción de las vacunas contra el *Haemophilus influenzae b*, la *Neisseria meningitidis C* y el *Streptococcus pneumoniae*, la mayoría de las meningitis infantiles son de etiología vírica. Por ello, las herramientas diagnósticas también deben ser lo más específicas posible para evitar ingresos y tratamientos antibióticos innecesarios en niños con meningitis de etiología viral.

El diagnóstico diferencial de la etiología de las meningitis en los servicios de urgencias es difícil, ya que los pacientes consultan con poco tiempo de evolución y no existe ningún parámetro clínico o biológico que tenga una sensibilidad y un valor predictivo negativo (VPN) del 100%. El estado general es el mejor marcador clínico para distinguir las meningitis bacterianas de las víricas, de tal manera que, todos los autores están de acuerdo en tratar con antibiótico intravenoso a todos los pacientes con meningitis y afectación del estado general. A lo largo de los años, se han ideado escalas que combinan datos clínicos y de laboratorio para diferenciar entre la etiología vírica y bacteriana en niños con meningitis y buen estado general. Intentan seleccionar aquellos pacientes que tienen poco riesgo de padecer una

meningitis bacteriana y en los que, por lo tanto, se puede evitar el tratamiento antibiótico e, incluso, el ingreso hospitalario. La escala de Boyer<sup>1</sup> (EB) y la escala de Boyer modificada (EBM)<sup>2</sup>, son dos de las más utilizadas en nuestro medio, combinan datos clínicos y parámetros biológicos (Tablas 1 y 2). El Bacterial Meningitis Score<sup>3</sup> (BMS), más reciente que las anteriores, ha sido validado en diferentes países de Europa y América<sup>4-10</sup> en pacientes con meningitis y buen estado general. Incluye sólo un dato clínico – convulsión – y cuatro parámetros biológicos (Tabla 3).

La procalcitonina (PCT) y la proteína C-reactiva son en la práctica clínica actual los mejores y más utilizados marcadores biológicos – con mayor sensibilidad y especificidad- para el diagnóstico de infecciones bacterianas graves<sup>11</sup>.

El objetivo principal del trabajo es comparar la efectividad de la escala de Boyer (EB), la escala de Boyer modificada (EBM), el Bacterial Meningitis Score (BMS), proponer una modificación del BMS añadiéndole la PCT y analizar su efectividad. La modificación que se propone en el BMS sería en los casos en que la puntuación fuera 1 y éste se deba a tener más de 10.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> en sangre periférica (el parámetro menos específico de esta escala); de tal forma que si en ese supuesto la PCT es menor de 0,5 ng/mL no se indicaría el inicio de antibioterapia.

Los objetivos secundarios son:

- Analizar el comportamiento de los parámetros clínicos y biológicos más utilizados en el diagnóstico de meningitis para diferenciar la etiología vírica y bacteriana.
- Estudiar la utilidad de la proteína C-reactiva y de la procalcitonina en el diagnóstico diferencial de las meningitis.
- Conocer la etiología de las meningitis en nuestro medio en el período del estudio.

**Tabla 1. Escala de Boyer**

	0	1	2
<b>Temperatura</b>	<39,5 °C	≥ 39,5 °C	
<b>Petequias/púrpura</b>	Ausentes		Presentes
<b>Obnubilación/coma/convulsiones/focalidad</b>	Ausentes	Presentes	
<b>Proteinorraquia mg/dL</b>	< 90	90-140	> 140
<b>Glucorraquia mg/dL</b>	> 35	20-35	< 20
<b>Leucocitos en LCR/mm<sup>3</sup></b>	< 1.000	1.000-4.000	> 4.000
<b>%PMN en LCR</b>	< 60	> 60	
<b>Leucocitos en sangre/mm<sup>3</sup></b>	<15.000	> 15.000	

**0-2 puntos:** no está indicado el tratamiento antibiótico.

**3-4 puntos** (etiología dudosa): se ingresará al paciente. Puede optarse por tratamiento antibiótico empírico o por la observación clínica de la evolución de la enfermedad hasta el resultado de los cultivos.

**4 puntos o más:** está indicado el tratamiento antibiótico.

**Tabla 2. Escala de Boyer modificada**

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Temperatura</b>	< 39,5 °C	≥ 39,5 °C	
<b>Petequias/púrpura</b>	Ausentes		Presentes
<b>Obnubilación/coma/convulsiones/focalidad</b>	Ausentes	Presentes	
<b>Proteinorraquia mg/dL</b>	< 90	90-140	> 140
<b>Glucorraquia mg/dL</b>	> 35	20-35	< 20
<b>Leucocitos en LCR/mm<sup>3</sup></b>	< 1.000	1.000-4.000	> 4.000
<b>%PMN en LCR</b>			
<b>Mayores de 2 años</b>	< 60%	> 60%	
<b>Menores de 2 años</b>	< 60%		> 60%
<b>Leucocitos en sangre/mm<sup>3</sup></b>	< 15.000	> 15.000	
<b>% cayados en sangre/mm<sup>3</sup></b>	< 6	6-14	> 14
<b>Cayados/PMN totales</b>	< 0,12	> 0,12	
<b>PCR (mg/dL), 12 h de evolución</b>	< 4	4-9	> 9

**0-2 puntos:** no está indicado el tratamiento antibiótico.

**3-4 puntos** (etiología dudosa): se ingresará al paciente. Puede optarse por tratamiento antibiótico empírico o por la observación clínica de la evolución de la enfermedad, repitiendo la PCR en sangre en 12 horas.

**4 puntos o más:** está indicado el tratamiento antibiótico.



**Tabla 3. Bacterial Meningitis Score**

<b>Gram con gérmenes</b>	2 puntos
<b>Neutrófilos en sangre periférica <math>\geq 10.000/\text{mm}^3</math></b>	1 punto
<b>Neutrófilos en LCR <math>\geq 1.000/\text{mm}^3</math></b>	1 punto
<b>Proteínas en LCR <math>\geq 80 \text{ mg/dL}</math></b>	1 punto
<b>Convulsiones</b>	1 punto
<b>Indicación tratamiento antibiótico</b>	$\geq 1$ punto



# *INTRODUCCIÓN*



## INTRODUCCIÓN

Las infecciones agudas del sistema nervioso central (SNC) son la causa más frecuente de fiebre asociada a signos y síntomas de enfermedades del SNC en los niños. La meningitis consiste en la afectación primaria de las meninges (membranas que rodean el cerebro y la médula espinal) mientras que la encefalitis indica afectación del parénquima cerebral. Como estos límites anatómicos son muchas veces indistinguibles hay bastantes pacientes que tienen ambas clases de manifestaciones (meníngea y parenquimatosa): en estos casos debe considerarse que tienen una meningoencefalitis. La infección puede causarla prácticamente cualquier microorganismo y el patógeno responsable depende de la edad y el estado inmunitario del huésped, así como de la epidemiología del agente etiológico. En general, las infecciones víricas del sistema nervioso central son mucho más frecuentes que las bacterianas; y estas a su vez más comunes que las debidas a hongos y parásitos. En la práctica clínica, el término meningitis aséptica hace referencia a aquellas meningitis en las que no se encuentra etiología (tras los exámenes microbiológicos de rutina: tinciones y cultivos), fundamentalmente están causadas por virus<sup>12</sup>.

Con independencia de la etiología, la mayoría de los niños con meningitis aguda presenta un síndrome semejante. Los síntomas y signos más comunes son:

- Cefalea.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Anorexia.
- Irritabilidad.
- Fiebre.
- Fotofobia.
- Dolor y rigidez cervical.
- Obnubilación, estupor, coma.
- Convulsiones y déficits neurológicos.

Se tratan, por tanto, de síntomas inespecíficos. La intensidad y diversidad de los signos dependen del patógeno específico y del huésped aunque en muchos casos una meningitis vírica y una bacteriana son clínicamente indistinguibles, sobre todo en las primeras horas de evolución, algo importante ya que cada vez se consulta antes en los Servicios de Urgencias Pediátricos.

## **Epidemiología y etiología de las meningitis. Cambios tras la introducción de las vacunas frente a meningococo, neumococo y *H. influenzae* b**

### **Meningitis víricas**

Los virus son la causa más frecuente de las meningitis asépticas. Los que causan con más frecuencia meningitis son los enterovirus, los virus herpes y el virus de la parotiditis epidémica.

#### **Enterovirus**<sup>13</sup>

Los enterovirus son, con diferencia, la causa más frecuente de meningitis aséptica estimándose que son los responsables del 85-95% de estas meningitis<sup>14-16</sup>. Tienen una distribución mundial. Las tasas de infección varían con la estación del año, la geografía, el nivel socioeconómico y la edad. En los climas templados las infecciones por enterovirus están presentes todo el año pero tienen un pico de incidencia en verano y otoño (de junio a octubre en el hemisferio norte<sup>17</sup>) mientras en los climas tropicales y subtropicales la infección es endémica. Se puede aislar en heces y secreciones respiratorias; su transmisión puede ser directa persona a persona o indirecta por exposición a fuentes ambientales como aguas residuales. Afecta con más frecuencia a lactantes que a niños escolares o adolescentes así como a niños con bajo nivel socioeconómico debido a las malas condiciones de higiene que esto conlleva.

Existen hasta 92 serotipos diferentes de enterovirus humanos que se clasifican en: A (17 serotipos), B (56 serotipos), C (16 serotipos, incluye los poliovirus) y D (3 serotipos)<sup>18</sup>. Los enterovirus que con más frecuencia se asocian a meningitis son los coxsackie B y los echovirus<sup>16</sup>. En España los que más se aíslan como agentes causales son los echovirus 30 y el 6<sup>18, 19</sup>. El enterovirus 71, muy próximo al coxsackievirus A 16, está emergiendo como causa de meningitis, encefalitis y mielitis con importantes brotes en Asia y casos esporádicos en Europa y Estados Unidos<sup>20-22</sup>.

### Virus herpes<sup>13</sup>

Los virus de esta familia asociados a meningitis asépticas son los virus del herpes simple (VHS) tipos 1 y 2, virus de la varicella-zoster (VVZ), citomegalovirus (CMV) el virus de Epstein-Barr (VEB) y los virus del herpes humano (VHH) 6, 7 y 8. Las meningitis por VHS suelen ser procesos leves y autolimitados en contraste con los graves cuadros de encefalitis causados por estos mismos agentes. Todos los demás virus se han asociado a meningitis en niños sanos excepto el CMV que produce afectación meníngea en huéspedes inmunodeprimidos.

### Virus de la parotiditis epidémica

Es la causa más frecuente de meningitis aséptica y encefalitis en la población no vacunada. Entre un 10 y 30% de los pacientes afectados por esta infección cursan con meningitis. La infección del SNC puede ocurrir sin evidencia de inflamación de la parótida que está presente en un 50% de los casos. Es más frecuente en varones y entre los 5 y los 9 años de edad. Suele tener un curso leve y autolimitado con una duración de entre 7 y 10 días.



## Meningitis bacterianas

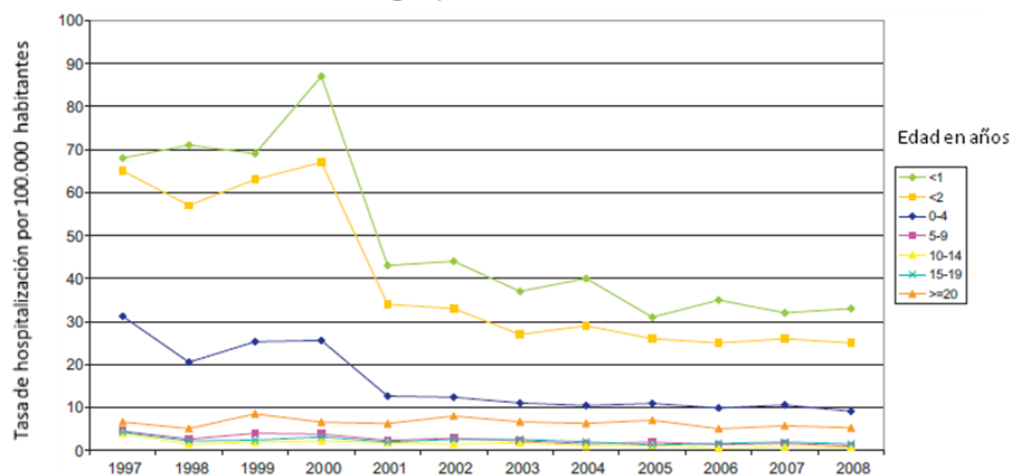
Importantes por su gravedad, entre los patógenos que destacan en las meningitis bacterianas encontramos: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. En los lactantes menores de tres meses (aunque principalmente en el período neonatal) se añaden los patógenos de transmisión vertical *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* y *Klebsiella* spp.

### *Neisseria meningitidis*<sup>13</sup>

Una de las causas más frecuentes de meningitis en niños. Se trata de un diplococo gram negativo con una cápsula de polisacáridos en la que se basa su clasificación por serogrupos. Los más importantes en nuestro medio son el B y el C. El meningococo B aparece de forma esporádica durante todo el año. El serogrupo C, con mayor potencial epidémico, aunque puede aparecer todo el año, tiene picos de incidencia en invierno y primavera. Se estima que entre el 1 y el 15% de los adultos son portadores de *N. meningitidis* en la nasofaringe siendo el estado de portador un factor de riesgo muy importante para padecer la enfermedad invasora, especialmente cuando la colonización es reciente. Este estado de portador puede durar semanas o meses. Las infecciones respiratorias por virus como el *influenza* pueden desencadenar la enfermedad invasiva en los portadores. La mayoría de las infecciones en los niños se adquieren en la guardería, por contacto con un familiar adulto colonizado o a partir de un paciente afectado por una enfermedad meningocócica.

La vacunación universal frente al meningococo C en los lactantes iniciada en España se en el año 2000 ha disminuido la incidencia de esta enfermedad como se puede ver en el gráfico<sup>23</sup>.

Tasa de hospitalización por meningitis meningocócica  
en diferentes grupos de edad 1997-2008



### *Streptococcus pneumoniae*<sup>13</sup>

*S. pneumoniae* es un coco gram positivo formador de cadenas en medios líquidos. La mayoría de los neumococos patógenos tienen una cápsula externa de polisácaridos; la clasificación en serotipos se basa en las diferencias antigénicas de esta cápsula. Coloniza la nasofaringe, estimándose que entre un 5 y un 10% de los adultos y entre un 20 y 40% de los niños sanos son portadores. El estado de portador en niños puede durar entre 2 y 4 meses mientras que en los adultos el periodo es más corto (hasta 4 semanas). Por razones poco claras la tasa de portadores es mayor en invierno aunque se puede aislar durante todo el año. Es por ello que las infecciones por neumococo tanto invasivas como no invasivas son mucho más frecuentes en esta época del año. El estado de portador reciente (menos de un mes) es uno de los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad invasiva; otros factores de riesgo para desarrollar una meningitis neumocócica son otitis media aguda, sinusitis, neumonía, endocarditis o antecedente de fractura de base de cráneo. Los pacientes inmunodeprimidos tienen más riesgo de padecer una enfermedad grave por neumococo así como los pacientes esplenectomizados.

La introducción de la vacuna conjugada heptavalente en el año 2001 redujo en España la tasa de meningitis neumocócicas<sup>24</sup> como ha ocurrido en otros países<sup>25</sup> a pesar de que la vacunación no está incluida en el calendario en todas las comunidades autónomas. El efecto de la vacuna heptavalente sobre los serotipos no incluidos en la misma ha sido también ampliamente estudiado<sup>26</sup> destacando el serotipo 19A como causa de meningitis neumocócica. La vacuna 13-valente introducida en el año 2010 añade algunos de estos serotipos.

### *Haemophilus influenzae*<sup>13</sup>

*Haemophilus influenzae* es un cocobacilo pleomórfico gram negativo con cepas con cápsula de polisacáridos (serotipos tipificables de a-f) y cepas no encapsuladas (serotipos no tipificables) El *H. influenzae* serotipo b fue una de las bacterias más importantes como causa de meningitis tanto en niños como en adultos. Sin embargo, tras la introducción de vacuna conjugada de forma sistemática en la población infantil (en el año 1998) se ha reducido de forma muy importante su incidencia<sup>27</sup>.

## **Patogénesis, patofisiología y clínica**<sup>12, 13</sup>

Tras colonizar la superficie mucosa del tracto digestivo o respiratorio los enterovirus se replican primariamente en la nasofaringe y en el intestino, desde donde se diseminan directamente al tejido linfático circundante. Desde allí se produce una viremia primaria, migrando hacia órganos como el hígado, el bazo o el tejido muscular. En ellos se replican nuevamente produciendo una viremia secundaria mayor que la anterior. Una vez en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se produce una respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas y producción de inmunoglobulinas localmente. Esta respuesta inflamatoria genera un aumento de la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica permitiendo la entrada de inmunoglobulinas séricas.

En el caso de las meningitis bacterianas los patógenos, como se ha comentado previamente, colonizan el tracto respiratorio superior de los niños. Una infección viral en este lugar facilita la penetración de esta bacteria a través del epitelio nasofaríngeo invadiendo el torrente circulatorio produciéndose una bacteriemia. A través de los plexos coroideos o de la microvasculatura cerebral la bacteria llega a las meninges. Una vez que el microorganismo logra su entrada en el espacio subaracnoideo se multiplica rápidamente, debido principalmente a la ausencia de anticuerpos opsónicos neutralizantes en el LCR. La muerte bacteriana espontánea o provocada por la terapia antimicrobiana, libera grandes cantidades de componentes de la pared celular (endotoxinas o complejos lipoteicoicos) en el espacio subaracnoideo, marcando el inicio de la cascada inflamatoria meníngea. Esta inflamación de las meninges está mediada por la producción de numerosas citoquinas o sustancias proinflamatorias por parte del huésped. Aunque las citoquinas inicialmente sintetizadas son el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina-1 (IL-1), otro gran número de mediadores inflamatorios se produce y, de manera escalonada y sinérgica, amplifican la cascada inflamatoria. La interrelación de todos estos eventos se traduce en aumento de

la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo cual favorece la génesis de edema cerebral (vasogénico, intersticial y citotóxico) y de hipertensión intracraneal. Esto lleva a isquemia con apoptosis neuronal y lesión cerebral difusa o regional.

Los síntomas comunes de las meningitis producidas por cualquier patógeno son, como ya se ha enumerado con anterioridad: cefalea, náuseas, vómitos, anorexia, irritabilidad, fotofobia y dolor cervical. La cefalea asociada a infecciones por enterovirus es muy frecuente, intensa y frontal. La fiebre es un signo común de las meningitis. En el caso de los enterovirus puede ser bifásica: primero acompañada de síntomas constitucionales (coincidiendo con la viremia primaria), desapareciendo y volviendo a presentarse con el comienzo de los signos meníngeos. Otros signos y síntomas de las infecciones por enterovirus menos específicos son diarrea, síntomas respiratorios altos y mialgias. Dependiendo del enterovirus que produzca la meningitis se pueden encontrar exantemas como en la enfermedad mano-pie-boca o faringitis como la herpangina. En el caso de las meningitis por estos patógenos la clínica suele durar una semana, aproximadamente. En las meningitis bacterianas destacan, a diferencia de las víricas, la afectación del estado general y los síntomas de disfunción neurológica (convulsiones, déficits neurológicos, disminución del nivel de conciencia). El curso puede ser brusco y rápidamente progresivo con shock, coagulación intravascular diseminada y deterioro del nivel de conciencia como ocurre en la sepsis meningocócica asociada a meningitis que puede provocar la muerte en 24 horas. Sin embargo, el curso de las meningitis bacterianas suele ser menos espectacular con unos días previos de síntomas menos específicos (gastrointestinales o respiratorios) como ocurre con los virus seguidos de la afectación neurológica. Por todo lo anterior y dado el escaso tiempo de evolución con el que los pacientes acuden a urgencias, los cuadros clínicos de una meningitis bacteriana o una vírica en el momento de la consulta pueden ser indistinguibles.

La inflamación de la meninges produce los signos clásicos del síndrome meníngeo: rigidez nuchal, signos de Kernig y Brudzinski, postura en trípode y abombamiento de la fontanela en lactantes. El signo de Kernig consiste en la resistencia y el dolor producidos al extender las piernas en un paciente en decúbito supino con los muslos y rodillas flexionados. El signo de Brudzinski es la flexión involuntaria de las caderas y las rodillas con la flexión pasiva del cuello estando en decúbito supino. Sin embargo, es importante reseñar que no todos los niños con meningismo tienen una meningitis, así como no todas las meningitis cursan con síndrome meníngeo (se estima que en alrededor un 20% está ausente, sobre todo en lactantes). El meningismo está descrito en las neumonías, las infecciones respiratorias altas (como la faringoamigdalitis), las infecciones urinarias, las gastroenteritis agudas, las virosis o las bacteriemias; en un estudio del año 2001, sólo un 43% de los niños a los que se le realiza una punción lumbar por presentar signos de irritación meníngea en la exploración tenían una meningitis<sup>28</sup>.

La clínica en el periodo neonatal debe mencionarse a parte. En el caso de los enterovirus es más grave, pudiendo aparecer afectación del nivel de conciencia o desarrollar una meningoencefalitis que cursa con un cuadro clínico similar a la sepsis, con afectación multiorgánica y clínica neurológica (convulsiones, déficits focales). En las meningitis bacterianas neonatales es frecuente la ausencia de meningismo con un cuadro muy inespecífico: hipotermia/hipertermia, llanto agudo, rechazo de alimentación, irritabilidad y letargia.

## **Diagnóstico de las meningitis**

La prueba fundamental para el diagnóstico de meningitis es el análisis del líquido cefalorraquídeo que demostrará pleocitosis del mismo. Clásicamente se considera que en las meningitis por virus el predominio es de linfocitos (excepto en las primeras horas en que se puede encontrar mayor número de neutrófilos) y en las meningitis bacterianas el predominio es de neutrófilos con una pleocitosis mayor. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que el predominio de neutrófilos en las meningitis asépticas se prolonga más de 24 horas<sup>29</sup> y meningitis bacterianas en las que el predominio es linfocítico. Por tanto, la citología del LCR no es específica de ninguna de las dos etiologías de meningitis. En cuanto a la bioquímica, los hallazgos típicos de las meningitis bacterianas son un aumento de la proteinorraquia (en general mayor de 100 mg/dL) y un descenso de la glucosa en LCR (que suele ser menos de 40 mg/dL o con una relación con la glucemia menor de 0,4); las alteraciones bioquímicas aparecen también en la meningitis asépticas pero son mucho más leves que en las bacterianas. Respecto a las pruebas etiológicas para el diagnóstico de meningitis se debe destacar:

- Tinción de Gram en líquido cefalorraquídeo.

La tinción de Gram en LCR tiene una sensibilidad entre el 60 y 90% para diagnosticar una meningitis bacteriana con una especificidad muy próxima al 100%. La posibilidad de observar bacterias en el Gram se relaciona directamente con el número de colonias que existen en el LCR. La utilidad de esta prueba también depende de la bacteria que causa la enfermedad; es positiva hasta en el 90% de las meningitis neumocócicas, en torno al 85% de las causadas por *H. influenzae* b, en un 75% de las meningocócicas y aproximadamente en el 50% de las causadas por bacilos gram negativos. En el caso de la *L. monocytogenes* la sensibilidad puede bajar del 50% habiendo sido descrita sensibilidad de 24%<sup>30</sup>.



La sensibilidad de esta prueba disminuye si el paciente ha recibido antibioterapia pudiendo negativizarse a las 24-36 horas de iniciarse un tratamiento adecuado<sup>31</sup>. Existen estudios que muestran la desaparición de las bacterias en líquido cefalorraquídeo en pocas horas tras inicio de la antibioterapia intravenosa: en dos horas para *N. meningitidis* y en 4 horas para *S. pneumoniae*<sup>32</sup>.

- Prueba rápida de antígenos bacterianos por técnica de aglutinación látex.

La técnica de aglutinación al látex detecta antígenos bacterianos de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* serotipo b, *E. coli* K1 y estreptococos del grupo B. La efectividad de la prueba es menor en el caso del meningococo B por la escasa inmunogenicidad de los polisacáridos de este serotipo de *N. meningitidis*. El uso rutinario de esta prueba para el diagnóstico microbiológico de las meningitis no está actualmente recomendado de forma general por dos razones: en diferentes estudios se ha observado que no cambia la actitud terapéutica y además existen falsos positivos cuyo resultado hace que se traten con antibiótico meningitis víricas<sup>33</sup>. Se consideran más útiles en las meningitis previamente tratadas donde el Gram ha sido negativo aunque hay estudios en los que esta prueba tampoco demuestra utilidad en la decisión clínica si se conoce el resultado del Gram<sup>34</sup>.

- Reacción en cadena de la polimerasa.

La reacción en cadena de la polimerasa para amplificar el ADN bacteriano en el LCR ha demostrado en diferentes estudios valores muy buenos de sensibilidad y especificidad (entre 90-100% en ambos parámetros). Existen pruebas específicas para una sola especie bacteriana y otras que incluyen "primers" de amplio espectro para amplificación de diversas especies; la sensibilidad y la especificidad son similares. La reacción en cadena de la polimerasa ha demostrado mejores valores de sensibilidad en algunos estudios que el cultivo bacteriano. La ventaja de esta prueba es que detecta bajas concentraciones de bacterias en líquido cefalorraquídeo así como material de bacterias muertas lo que la hace especialmente útil en pacientes previamente tratados donde la sensibilidad del cultivo disminuye.

La reacción en cadena de la polimerasa para enterovirus es la prueba microbiológica con mayor sensibilidad para detectar enterovirus en LCR (sensibilidad entre 86-100% y especificidad de 92-100%). Es además una prueba rápida: entre horas y un día; importante en el manejo clínico del paciente con meningitis. Cabe resaltar que en la reacción en cadena de la polimerasa no está incluido el paraechovirus humano teniendo que pedirse la prueba específica si se sospecha esta etiología. También están desarrolladas este tipo de pruebas para virus herpes o de la parotiditis epidémica.

- Cultivo.

En el caso de los virus la sensibilidad del cultivo de enterovirus es relativamente baja con valores entre 65-75%; por otra parte aún no se ha conseguido un medio de cultivo apropiado para muchos coxsackievirus. Se cree que la dificultad del cultivo en líquido cefalorraquídeo es debida al bajo título viral en el mismo y a que no existe un único tejido donde crezcan todas las especies de este género. Es, además, una técnica lenta con resultados que pueden tardar entre 3 y 8 días. La alternativa al cultivo en líquido cefalorraquídeo es tomar muestras de exudado faríngeo o rectal; sin embargo un resultado positivo no implica directamente que la meningitis sea por esta etiología ya que el estado de portador puede llegar al 7,5% de la población en situación epidémica<sup>13</sup>.

El cultivo bacteriano es el método diagnóstico que confirma la etiología de la meningitis aunque un resultado negativo no lo descarta totalmente. Tiene una sensibilidad muy alta, en torno al 95-100% en pacientes no tratados con antibiótico antes de la realización de la punción lumbar, y es menor si están con antibioterapia (sensibilidad en torno a 65 y 55%, según se hayan administrado por vía oral o parenteral<sup>35</sup>).

El análisis de sangre es la otra prueba diagnóstica que debe realizarse con hemograma y reactantes de fase aguda.

- Hemograma.

La leucocitosis con desviación izquierda orientaría más hacia la etiología bacteriana, sin embargo, los hallazgos del hemograma para el diagnóstico diferencial de infecciones bacterianas o víricas es inespecífico. El valor del número leucocitos en sangre periférica para el diagnóstico de infecciones bacterianas invasivas en niños ha sido ampliamente estudiado. Los valores de sensibilidad para cifras superiores a 15.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> varían según las series, pero suelen estar entre el 40 y el 60% con una especificidad en torno al 70%<sup>36-38</sup>. En la práctica clínica también se utilizan los neutrófilos y los cayados. El punto de corte a partir del cual se considera que aumenta el riesgo de padecer infección bacteriana invasiva es de 10.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, sin embargo, los valores de sensibilidad para este umbral se encuentran alrededor del 30% con una especificidad mucho mayor del 70-80%<sup>36, 37</sup>. Manzano et al.<sup>39</sup> sitúan su mejor punto de corte para el diagnóstico de infección bacteriana invasora en 5.200 neutrófilos/mm<sup>3</sup> aumentando la sensibilidad hasta el 87% y disminuyendo en menor medida la especificidad (60%) en pacientes de 1 mes a 36 meses de vida. Los cayados en sangre periférica (su número absoluto o su porcentaje) también se usan en diferentes protocolos para detectar infecciones bacterianas invasivas en pediatría. En un estudio, Galetto-Lacour et al.<sup>38</sup> obtienen una sensibilidad del 11% para valores superiores a 1.500/mm<sup>3</sup> con una especificidad de 93% en niños con fiebre sin foco y edad comprendida entre 7 días y 36 meses. A la vista de estas cifras, los parámetros del hemograma son poco sensibles para detectar una infección bacteriana invasiva como la meningitis. En este punto destacan la utilidad de los reactantes de fase aguda (proteína C-reactiva y procalcitonina), con mayor sensibilidad y especificidad como se comenta a continuación.

## **Papel de los reactantes de fase aguda en la atención de meningitis**

La proteína C-reactiva y la PCT son los dos reactantes de fase aguda más usados en pediatría para distinguir infecciones víricas de bacterianas invasoras.

La proteína C-reactiva es sintetizada en el hígado como respuesta a varios estímulos, aunque principalmente por la elevación de la interleuquina 6. Esta se produce no sólo por infecciones sino también por otros tipos de inflamación. La utilidad de la proteína C-reactiva para el diagnóstico de infecciones bacterianas invasivas ha sido demostrado en diferentes estudios con puntos de corte entre 2 y 4 mg/dL que muestran una sensibilidad en torno al 70%-80% para diagnosticar una infección bacteriana invasiva con cifras de especificidad del 60 al 80%<sup>36-38</sup>. Lembo et al.<sup>40</sup> analizaron el papel de la proteína C-reactiva frente a los leucocitos de sangre periférica para identificar pacientes febriles con meningitis bacteriana. La proteína C-reactiva, utilizando un punto de corte de 1 mg/dL, fue más sensible que una leucocitosis superior a 15.000 /mm<sup>3</sup>. Los valores de proteína C-reactiva asociados a mayor riesgo de padecer una meningitis bacteriana difieren según los estudios, aunque en un rango similar. Hansson et al.<sup>41</sup> realizaron un trabajo retrospectivo sobre la utilidad de esta proteína en el diagnóstico diferencial de meningitis, tanto en adultos como en niños. Los puntos de corte propuestos por estos autores son diferentes según el rango de edad del niño: hasta los 6 años ponen el límite en 2 mg/dL para seleccionar pacientes con mayor riesgo de padecer una meningitis bacteriana, a partir de esa edad el límite aumenta a 5 mg/dL. En este mismo estudio destacan que en los procesos de menos de 12 horas de evolución, la proteína C-reactiva es menos sensible pudiendo no estar elevada en las primeras horas de evolución en las meningitis bacterianas. La escala propuesta por Pérez-Martínez et al.<sup>2</sup>, basada en la escala de Boyer, recomienda utilizar otros puntos de corte: no puntúa en niveles inferiores a 4 mg/dL, entre 4 y 7 mg/dL suma un punto y por encima de este valor 2 puntos.

Los valores de sensibilidad y especificidad para esta proteína en ese estudio fueron de 97% y 98% respectivamente. De Cauwer et al.<sup>42</sup> aplican un punto de corte para su escala de 2 mg/dL, obteniendo unos valores de sensibilidad de 95% y especificidad 83%.

La procalcitonina (PCT) es un propéptido de la calcitonina producida en condiciones normales en las células C de la glándula tiroidea, siendo sus niveles en la sangre periférica de las personas sanas prácticamente indetectables. El mecanismo que produce su liberación en procesos inflamatorios severos así como su función en la misma no son del todo conocidos. En los procesos sépticos puede detectarse en pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía, de lo que se deduce su producción extratiroidea. Se cree que se produce en el hígado y en los linfocitos mononucleares de sangre periférica por el estímulo de polisacáridos e interleuquinas relacionadas con la sepsis<sup>11, 43</sup>.

Múltiples estudios en los últimos años demuestran la gran utilidad de la PCT en el diagnóstico de infecciones bacterianas graves e invasivas en los niños, sobre todo en pacientes que consultan con menos de 8 horas de evolución. Los puntos de corte más utilizados están entre 0,5 ng/mL y 1 ng/mL con valores de sensibilidad entre 70 y 85% y una especificidad de 75 a 90%<sup>36-38</sup>. Con valores de 2 ng/mL las cifras de sensibilidad bajan al 60%. Gendrel et al.<sup>44</sup> realizaron un trabajo sobre el papel de la procalcitonina en el diagnóstico de meningitis en niños (n=59 con 18 de etiología bacteriana) obteniendo para niveles mayores de 0,5 ng/dL de procalcitonina una sensibilidad para diagnosticar meningitis bacteriana de 94% con una especificidad de 100%. Schwartz et al.<sup>45</sup> llevaron a cabo un estudio en pacientes adultos (n=30, 16 meningitis bacterianas). Para el mismo punto de corte (0,5 ng/mL) encontraron una sensibilidad de 69% con una especificidad también de 100%. Dubos et al.<sup>46</sup> en un estudio que consistía en un análisis secundario de una cohorte de pacientes reclutada de forma retrospectiva, también situó el mejor punto de corte para la procalcitonina en 0,5 ng/mL con sensibilidad y especificidad de

99% y 81% respectivamente. El área bajo la curva ROC obtenida en este trabajo para la procalcitonina es de 0,98 (IC 95% 0,96-1). En el mismo trabajo se estudiaron otros marcadores como la proteína C-reactiva cuya área bajo la curva ROC fue de 0,88 (IC 95% 0,88-0,94).

### Meningitis parcialmente tratadas

El término meningitis parcialmente tratada se utiliza en aquellos casos en los que el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo a la realización de la punción lumbar. Nigrovic et al.<sup>47</sup> en un estudio de retrospectivo multicéntrico con una muestra de 245 meningitis bacterianas de las cuales el 35% había recibido tratamiento antibiótico previo, analizan el efecto del antibiótico en el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo. Las conclusiones de este trabajo es que el número de leucocitos y su predominio (mononuclear o polimorfonuclear) no se ven afectados por el hecho de haber recibido tratamiento previo; sin embargo, las cifras de glucosa son mayores y la de proteínas menores en los niños con antibioterapia previa a la punción lumbar sobre todo si el inicio del mismo había ocurrido más de 12 horas antes. El efecto sobre la utilidad de las pruebas microbiológicas ya ha sido comentado previamente disminuyendo su sensibilidad de forma importante (sobre todo si el tratamiento se administra por vía parenteral) excepto para la reacción en cadena de la polimerasa aunque esto último necesita más estudios para confirmarse.

## **Diagnóstico de las meningitis en urgencias: escalas diagnósticas**

El diagnóstico de las meningitis en urgencias es por tanto difícil, al no contar con una única prueba que sea totalmente sensible y específica. El objetivo del pediatra ante un niño con pleocitosis del LCR es tratar todas las meningitis bacterianas e iniciar la antibioterapia lo más precozmente posible; sin embargo, ante la situación epidemiológica actual en que predominan de forma clara las meningitis asépticas también se debe intentar disminuir el número de tratamientos y hospitalizaciones innecesarias en niños con meningitis víricas. Por ello se necesitan no sólo herramientas sensibles sino lo más específicas posible. Otra característica deseable en un ámbito de trabajo como el de los Servicios de Urgencias es que las herramientas diagnósticas sean sencillas y fáciles de aplicar. Los hallazgos clásicos descritos en el LCR, según la etiología de la meningitis (tabla 4<sup>48</sup>), no se pueden utilizar muchas veces ya que los niños consultan en general con poco tiempo de evolución (en las primeras 24 horas) pudiendo no haberse establecido las alteraciones típicas de cada microorganismo en el momento de la punción lumbar. Por todas estas razones a lo largo de los años se han ido desarrollando diferentes escalas diagnósticas.



**Tabla 4. Características del LCR según el agente causal.**

	<b>Bacteriana</b>	<b>Vírica</b>	<b>Tuberculosa</b>
<b>Número de células /mm<sup>3</sup></b>	50-30.000	< 500	25-100
<b>Tipo de célula predominante</b>	Neutrófilos	Linfocitos	Linfocitos
<b>Proteinorraquia (mg/dL)</b>	> 100	<100	> 100
<b>Glucorraquia (mg/dL)</b>	< 40 mg	Normal	< 40 mg

## Escala de Boyer

Tras un estudio retrospectivo (1970-1978) de meningitis en pacientes entre 1 y 15 años, Thome et al.<sup>1</sup> proponen en 1980 una escala diagnóstica que incluye tres parámetros clínicos y cinco biológicos para el diagnóstico diferencial de las meningitis en urgencias. El estudio incluyó para diseñar la escala 113 meningitis (38 bacterianas y 75 asépticas), tras descartar los casos de meningitis no filiada por métodos de laboratorio y que por su evolución clínica no podían ser clasificadas claramente como no bacterianas. Los parámetros clínicos incluidos fueron: exantema petequial o púrpura, convulsiones/obnubilación/signos de focalidad neurológica y fiebre. Los parámetros biológicos de la escala fueron: leucocitos en sangre periférica, leucocitos en LCR, porcentaje de neutrófilos en LCR, glucorraquia y proteinorraquia. Los autores estudiaron el comportamiento de los parámetros en la muestra y con esos datos propusieron una puntuación escalonada en función de la fuerza de asociación con meningitis bacteriana. La puntuación final obtenida distinguía 3 situaciones:

- 5 puntos o más: indicación de antibioterapia inmediata.
- 3-4 puntos: la indicación de antibioterapia depende de la impresión clínica del médico que atendía el paciente pudiendo optar por iniciar tratamiento o mantener en observación si la apariencia del niño era buena repitiendo la punción lumbar a las 12-24 horas.
- Menos de 3 puntos: no está indicada la antibioterapia.

Aplicada a su propia muestra alcanzaba buenos valores de sensibilidad (91,8%) y especificidad (97,8%). Sólo una meningitis bacteriana tenía una puntuación de menos de dos puntos: se trataba de un lactante de 4 meses que estaba siendo tratado con antibióticos orales en el momento del diagnóstico y que tenía una meningitis neumocócica. Tres de los casos tenían una puntuación entre 3 y 4. Ninguna meningitis aséptica tenía 5 o más puntos y sólo dos superaban 3 puntos en la escala.

La escala de Boyer ha sido ampliamente utilizada tras su publicación; algunos autores como se comentará más adelante han sugerido modificaciones para aumentar su especificidad tras la implantación de la vacunación frente a *H. influenzae* b y *N. meningitidis* C ya que en el momento de su diseño y validación las meningitis bacterianas eran mucho más frecuentes que en el momento actual.

#### Spanos et al.

En el año 1989 Spanos et al.<sup>49</sup> diseñaron y validaron un modelo de regresión multivariante para el diagnóstico diferencial de meningitis en una primera aproximación en los Servicios de Urgencias. Se trató de un estudio retrospectivo en pacientes mayores de un mes de vida entre los años 1969 y 1980 en un hospital terciario con una muestra de 422 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión. Tras analizar el comportamiento de los parámetros clínicos y analíticos de toda la muestra dividieron la misma en dos grupos, uno para diseñar un algoritmo diagnóstico mediante análisis de regresión logística y otro para validarlo. Este modelo incluye 3 parámetros analíticos y dos clínicos: neutrófilos en LCR, relación glucosa en sangre y LCR, tinción de Gram, edad y mes del año. De esta manera mediante la siguiente ecuación se calcula la probabilidad de tener una meningitis bacteriana:

probabilidad de meningitis bacteriana=  $1/(1+ e^{-L})$

siendo  $L= 0,52 \times \text{número de meses desde agosto}$

-  $12,76 \times \text{relación glucosa LCR/glucosa sérica}$   
(si la relación es mayor de 0,6 se usa 0,6)

+  $0,341 \times (\text{neutrófilos en LCR} \times 10^6/\text{L})^{0.333}$

+  $2,29 \times \text{edad} + 2,79$  (si la edad es menor de un año),

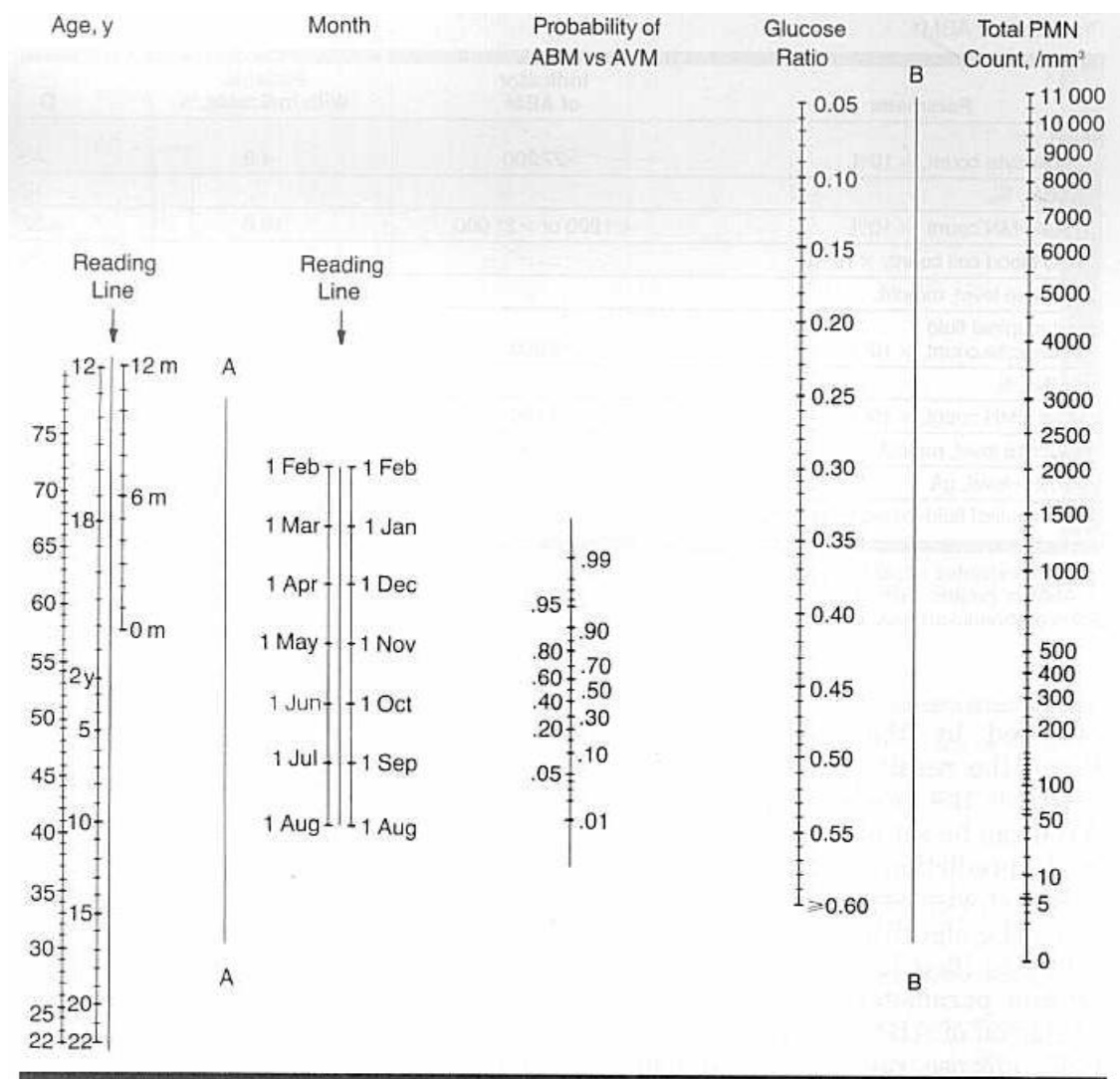
-  $2,71 \times \text{edad} + 7,79$  (si la edad está entre 1 y 2 años),

-  $0,159 \times \text{edad} + 2,69$  (si la edad está entre los 2 y los 22 años) o

+  $0,1 \times \text{edad} - 3,01$  (si la edad es mayor de 22 años).

La ecuación no incluye la tinción de Gram ya que los investigadores consideraron que si esta es positiva se debe asumir una probabilidad de meningitis bacteriana de 0,99.

Como alternativa al uso de esta ecuación para facilitar la aplicación práctica se propuso también un nomograma que deriva de la misma.



La manera de usarlo es trazar una línea que une edad y fecha del diagnóstico y otra que una neutrófilos en LCR y relación glucosa en líquido cefalorraquídeo y sérica. Ambas líneas se cruzan en el valor de probabilidad de meningitis bacteriana para ese caso.

### Hoen et al.

Hoen et al.<sup>50</sup> en 1995 elaboraron y validaron en pacientes de todas las edades una escala para el diagnóstico de meningitis en urgencias basado en el modelo de Spanos; de hecho, el primer paso en este estudio fue validar el modelo de este en una nueva muestra de pacientes. Esta escala utiliza cuatro parámetros analíticos: proteínas en LCR, número de neutrófilos totales en LCR, glucosa sérica y leucocitos en sangre periférica. Con estos datos se calcula la probabilidad de padecer una meningitis bacteriana mediante una ecuación:

$$\text{probabilidad de meningitis bacteriana} = 1/(1 + e^{-L})$$

siendo  $L = 32.13 \times 10^{-4} \times \text{n}^{\circ} \text{ de neutrófilos en LCR } (10^6/\text{L}) + 2.365 \times \text{proteínas en LCR (g/L)} + 0.6143 \times \text{glucemia (mmol/L)} + 0.2086 \times \text{leucocitos en sangre periférica } (10^9/\text{L}) - 11$

Posteriormente Jaeger<sup>51</sup> et al. (2000) validaron esta misma escala específicamente para pacientes entre el mes de vida y los tres años y medio. Realizaron un estudio retrospectivo entre los años 1984-1996 de los pacientes diagnosticados de meningitis en el servicio de infecciosas de un hospital de tercer nivel, con una muestra de 101 pacientes de los cuales 48 tenían una meningitis bacteriana; confirman que el mejor punto de corte establecido para la probabilidad de padecer meningitis bacteriana era 0,1 (al igual que en el estudio realizado en todas las edades) con una sensibilidad de 97,9%, una especificidad 94,4% y valor predictivo positivo de 95,9% y negativo de 97,1%. No se identificaba adecuadamente sólo un paciente de 8 meses con una sepsis meningocócica que por su cuadro clínico se trató con antibióticos sin aplicar ninguna escala.

### Escala de Boyer modificada

En 2001 Pérez-Martínez et al.<sup>2</sup> estudiaron la utilidad de la escala de Boyer y propusieron una modificación de la misma tras hacer una revisión retrospectiva de las meningitis diagnosticadas en un hospital de tercer nivel durante 7 años. La modificación consiste en aumentar la puntuación que recibía en la escala original el tener más del 60% de neutrófilos en LCR a dos puntos si el paciente tiene menos de dos años así como añadir el porcentaje de cayados en sangre periférica, la relación de cayados/neutrófilos en sangre y la proteína C- reactiva a las 12 horas de inicio del cuadro clínico. En este estudio con 477 meningitis (74 bacterianas) se constató la utilidad de la escala de Boyer con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 99%. En su muestra los valores de sensibilidad y especificidad de los parámetros que añadieron a la escala fueron iguales o superiores al 97% y al 98% respectivamente, por ello al añadirlos la escala modificada alcanzaba una sensibilidad de 100% con especificidad de 98%. Los autores hacían especial hincapié en que con su propuesta 7 meningitis bacterianas que tenía 3 puntos en la escala original (indicación dudosa de antibioterapia) pasaban a tener puntuación para inicio de antibioterapia absoluta. Añaden además los casos con 3-4 puntos que queden en observación sin tratamiento se repita la proteína C-reativa a las 12 horas, no como en la escala original que se repetía la punción lumbar.

### Freedman et al.

Freedman et al.<sup>52</sup> (2001) analizaron el valor diagnóstico de los leucocitos en LCR además de otros parámetros analíticos del mismo y de sangre para el diagnóstico de meningitis bacteriana en urgencias en una población vacunada contra *H. influenzae* b. Se realizó un estudio retrospectivo en un hospital de tercer nivel en el que se incluyeron pacientes diagnosticados en urgencias, cuidados intensivos y la unidad de enfermedades infecciosas entre 1992 y 1996 obteniendo una muestra de 1.617 pacientes (44 pacientes con meningitis bacteriana). Su propuesta para el manejo de meningitis en niños mayores de 6 meses con buen estado general es la siguiente: si tienen menos de 30 leucocitos/mm<sup>3</sup> y ninguna otra alteración en el LCR (glucosa y proteínas) pueden mantenerse en observación sin tratamiento.

### Oostenbrink et al.

Oostenbrink et al.<sup>53</sup> desarrollaron y validaron una escala para el manejo del síndrome meníngeo en urgencias en la que sólo se usan parámetros clínicos y uno analítico (la proteína C-reactiva). Fue ideada inicialmente con el objetivo de decidir en qué pacientes con meningismo puede no realizarse una punción lumbar por el bajo riesgo de padecer una meningitis bacteriana<sup>28</sup>. Posteriormente la validan de forma retrospectiva como protocolo para el manejo de antibioterapia inmediata u observación en un niño con pleocitosis de LCR. Para el cálculo de la escala se utiliza la siguiente fórmula:

$$\begin{aligned} \text{Puntuación total} = & 1 \times \text{duración de los síntomas (días)} + 2 \times \text{vómitos} + \\ & 7,5 \times \text{signos de irritación meníngea} + 6,5 \times \text{cianosis} + 4 \times \text{petequias} + \\ & 8 \times \text{alteración del nivel de conciencia} + 0,1 \times \text{proteína C-reactiva (mg/L)} \end{aligned}$$

Como signos de irritación meníngea incluyeron los signos de Kernig y Brudzinski, la rigidez de nuca, el signo del trípode y en menores de un año la irritabilidad durante la manipulación cefálica o de los miembros inferiores y el abombamiento de la fontanela.



### Bacterial Meningitis Score

En 2002 Nigrovic et al.<sup>3</sup> diseñaron y validaron una nueva escala de decisión clínica para niños con pleocitosis de LCR entre el mes y los 18 años de vida. El objetivo de los autores fue el de configurar una escala con parámetros fáciles de obtener y con facilidad para su cálculo. Se hizo en una muestra recogida de forma retrospectiva, de los pacientes diagnosticados de meningitis en un hospital urbano, entre los años 1992 y 2000. La n fue de 696 pacientes con 125 meningitis bacterianas (18%). Dividieron la muestra en dos grupos: uno para establecer los parámetros de su escala y otro para validar la misma una vez establecida. Tras un análisis univariante para decidir los parámetros a incluir y uno multivariante para establecer su independencia prediciendo el riesgo de padecer una infección bacteriana, propusieron la siguiente manera de puntuar: la presencia de gérmenes en líquido cefalorraquídeo suma dos puntos mientras que los demás ítems que se resumen a continuación suman un punto:

- Neutrófilos en LCR mayor o igual a  $1.000/\text{mm}^3$
- Proteínas en LCR mayor o igual a 80 mg/dL.
- Neutrófilos en sangre periférica mayor de  $10.000/\text{mm}^3$
- Convulsiones.

Al aplicar la escala al subgrupo de validación obtenía para 0 puntos un valor predictivo negativo de 100% ya que ningún paciente con esta puntuación tenía una meningitis bacteriana; sin embargo al aplicarlo a toda la muestra 2 casos de meningitis bacteriana (0,5%) no obtenían ningún punto: en uno de los casos se trataba de una meningitis neumocócica previamente tratada con antibióticos en un lactante de 7 meses y el otro era un niño de 6 meses con una meningitis meningocócica.

Debido a que la epidemiología de las meningitis bacterianas varió tras la introducción de la vacuna conjugada frente a neumococo y que una escala de diagnóstico debe ser validada fuera de la población sobre la que se ha establecido, Nigrovic et al. validaron la suya de forma retrospectiva multicéntrica<sup>4</sup> en veinte hospitales de EEUU durante los años 2001-2004 (n=3.295) con 121 meningitis bacterianas (3,7%). En este trabajo sólo dos meningitis bacterianas tenían una puntuación de 0 puntos en el BMS obteniendo por tanto un valor predictivo negativo de 99,9% (IC 95% 99,6-100). Se trataba de dos pacientes con una edad entre el mes y los 2 meses de vida con una meningitis por *E. coli* que presentaban una infección urinaria con un primer análisis de orina normal y urocultivo positivo. La sensibilidad del BMS para una puntuación de uno o más puntos fue del 98,3% (IC 95% 94,2-99,8) con una especificidad del 61,5% (IC 95% 59,7-63,3). Con estos datos se propuso ingresar sin tratamiento antibiótico a los niños con pleocitosis en el LCR, si eran mayores de 2 meses de vida, presentaban buen estado general y no tenían ningún punto en la escala; si el contexto clínico era el adecuado, incluso se podrían atender de forma ambulatoria con observación en domicilio. Los niños menores de 2 meses o con algún punto en el BMS se ingresarían con tratamiento antibiótico a la espera de los cultivos.

El BMS ha sido validado en otros países en estudios retrospectivos como Argentina<sup>7</sup> con una muestra de 70 pacientes con 14 meningitis bacterias (20%) en el que los valores de sensibilidad y valor predictivo negativo son de 100% en ambos casos, pero con una especificidad más baja y similar a la obtenida por Nigrovic (44%).

También en Bélgica se llevaron a cabo dos trabajos para validar el BMS en su población en los años 2006 y 2012. El estudio del año 2006 de Piérart y Lepage<sup>8</sup>, realizado de forma retrospectiva de las meningitis diagnosticadas en niños de 1 mes a 15 años en un hospital terciario entre los años 1999 y 2003 (n= 277 con un 10,5% de meningitis bacterianas), demostró también su utilidad para no dejar de tratar ninguna meningitis por bacterias con un valor predictivo negativo de 100%; los autores de este estudio también destacaron la facilidad de su aplicación en la práctica clínica. El otro estudio belga publicado en 2012<sup>9</sup>, cuenta con 174 pacientes entre el mes de vida y los 18 años (15% de meningitis bacterianas), diagnosticados en un hospital entre 1996 y 2006; volvió a mostrar la utilidad del BMS en esa población con un valor predictivo negativo del 97,8%: dos meningitis por meningococo no son adecuadamente diagnosticados por la escala: un paciente de 2,5 años y otro de 15. Uno de ellos tenía un exantema petequial.

En Francia, Dubos et al.<sup>5</sup> estudiaron la sensibilidad del BMS utilizando los datos recogidos de forma prospectiva, por la red de vigilancia de meningitis bacteriana en Francia, incluyendo finalmente 889 pacientes con una edad comprendida entre un mes y 18 años diagnosticados entre los años 2001 y 2005; la sensibilidad fue del 99,6% (IC 95% 98,9-99,8). Cinco casos de meningitis bacteriana tenían una puntuación de 0 en la escala: uno de ellos era un lactante menor de 3 meses con una meningitis neumocócica; los otros cuatro casos estaban producidos por *N. meningitidis* presentando dos de ellos exantema petequial. La conclusión de este trabajo fue que aunque el BMS es útil para detectar meningitis bacterianas necesitaba ser mejorado para conseguir una sensibilidad del 100%.

En Brasil<sup>10</sup>, en un estudio retrospectivo de validación del BMS (n=494 con 47 meningitis bacterianas) obtenían una sensibilidad de 100% con especificidad de 53%, lo que supone un valor predictivo negativo de 100% y positivo de 16%.

#### Bonsu et al.

Bonsu et al.<sup>54</sup> diseñaron una nueva escala basada en la regresión logística que intentaba mejorar los problemas que según estos autores presentan las escalas de Spanos y Hoen: la determinación de la glucemia capilar simultánea a la punción lumbar y la inclusión, sólo en el caso del modelo de Spanos, de la época del año por su relación con la epidemia de enterovirus ya que esta es diferente en cada región. Con este propósito realizaron un estudio retrospectivo de las meningitis diagnosticadas en su hospital durante los años 1998-2002 de pacientes entre el mes de vida y los 18 años (n= 142 con 60 meningitis bacterianas). En su modelo de regresión incluyeron como variables: edad (años), proteínas y neutrófilos totales en LCR. Obtienen la siguiente ecuación para calcular la probabilidad de meningitis bacterianas.

$\log (\text{probabilidad de meningitis bacteriana}) =$

$$0,343 - 0,003 \text{ Neutrófilos totales en LCR /mm}^3 - 34,802 \times \text{Proteínas en LCR (mg/dL)}^{0,5} + 21,991 \text{ Proteínas en LCR} - 0,345 \text{ edad (años)}$$

La probabilidad de meningitis bacteriana se refiere a la relativa frente a meningitis por enterovirus. Este modelo de ecuación logarítmica tenía en su muestra un área bajo curva ROC para diagnosticar meningitis bacteriana de 0,97; estableciendo el punto de corte en  $\leq 0,1$  la sensibilidad fue de 98% con una especificidad de 62%. Los autores señalaban en su trabajo que aumentando el punto de corte a 0,4 la sensibilidad baja al 92% mientras la especificidad aumenta al 94%.

Dada la complejidad del cálculo de este modelo en el ámbito clínico el mismo autor diseñó otra escala diagnóstica de más fácil aplicación<sup>55</sup> en el 2008. En ese estudio retrospectivo utilizó datos de pacientes entre el mes y los 18 años de vida diagnosticados en dos hospitales de EEUU en intervalos de tiempo distintos (1998-2004 en un centro y 2000-2004 en el otro). Estableció tres grupos de pacientes: uno de los grupos lo utilizó para estudiar el comportamiento en la muestra de los parámetros analíticos más usados en la práctica clínica y establecer la escala (n= 78 con 19 meningitis bacterianas y 59 por enterovirus); otro grupo de pacientes del mismo centro pero de un intervalo de tiempo diferente sirvió para validación interna de la nueva escala (n= 158 casos con 14 bacterianas y 144 asépticas). El tercer grupo del otro centro se utilizó para validación externa. Como último paso la aplicaron a los tres grupos en conjunto para su validación global. Los parámetros y sus límites para puntuar (cada parámetro suma un punto) son los siguientes:

- Leucocitos en sangre periférica  $\geq 17.000 /\text{mm}^3$ .
- Índice cayados/neutrófilos en sangre periférica  $\geq 0,10$ .
- Leucocitos en LCR  $\geq 600 /\text{mm}^3$ .
- Porcentaje de neutrófilos en LCR  $\geq 75\%$ .
- Glucosa en LCR  $\leq 40 \text{ mg/dL}$ .
- Proteínas en LCR  $\geq 100 \text{ mg/dL}$ .

El área bajo la curva ROC obtenida en la muestra final (total de los casos de ambos centros) fue 0,96. Como puntos de corte para establecer el mínimo riesgo de padecer una meningitis bacteriana propusieron 0 y 1 punto (de los 6 que se pueden obtener) ya que presentaban valores de sensibilidad de 100 y 99% con una especificidad de 43 y 81% respectivamente.

#### Chavanet et al.

Chavanet et al.<sup>56</sup> propusieron y validaron una nueva escala en 2007. Para su diseño revisaron de forma retrospectiva los casos de meningitis diagnosticados en su centro durante 7 años (1995-2002) en mayores de tres meses de vida. Realizaron una escala para pacientes entre 3 meses y 15 años y a partir de esa edad otra para adultos. Como población para la validación tomaron los casos de meningitis recogidas por tres redes de información en Francia: meningitis bacteriana en niños, meningitis bacteriana en adultos y meningitis por enterovirus. Para el análisis y posterior diseño de la escala contaron con 175 pacientes (19 meningitis bacterianas). Los parámetros, sus puntos de corte y la puntuación que recibe si estos son superados son:

- Leucocitos en LCR  $\geq 1700/\text{mm}^3$  .....2 puntos
- Porcentaje de neutrófilos en LCR  $\geq 80\%$ .....3 puntos
- Proteínas en LCR  $\geq 120 \text{ mg/dL}$ ..... 3 puntos
- Cociente glucosa LCR/sérica  $\leq 0,3$ ..... 3 puntos

A partir de dos puntos se estableció la indicación de iniciar antibioterapia empírica a la espera de resultados de cultivos. En la validación externa de su escala obtuvieron una sensibilidad de 100% con especificidad de 65% por tanto su valor predictivo positivo es de 54% y negativo 100%. Es interesante destacar de este trabajo que en la escala de adultos utilizaban los leucocitos en sangre periférica descartándolo en niños por su escasa utilidad. Con la muestra para la validación externa también estudiaron la utilidad de otras escalas para el manejo de meningitis: Hoen, Boyer, Spanos, Nigrovic y Bonsu. Los datos se reflejan en la siguiente tabla:

	Chavanet	Hoen	Boyer	Spanos	Nigrovic	Bonsu
<b>Sensibilidad (%)</b>	100	89	89	100	95	100
<b>Especificidad (%)</b>	65	74	100	1	99	0
<b>VPP (%)</b>	54	94	100	15	95	15
<b>VPN (%)</b>	100	98	98	100	99	-

#### De Cauwer et al.

En el año 2007 De Cauwer et al.<sup>42</sup> diseñaron otra escala basándose en los hallazgos de un estudio de carácter retrospectivo de los pacientes desde el nacimiento hasta los 15 años diagnosticados de meningitis en un hospital de Bélgica. El tamaño muestral fue de 92 pacientes con 21 meningitis bacterianas. Su propuesta incluye los siguientes parámetros y umbrales a partir de los cuales se obtiene un punto.

- Proteínas en LCR  $\geq 100$  mg/dL.
- Glucosa en LCR  $\leq 53$  mg/dL.
- Proteína C-reactiva  $\geq 2$  mg/dL.

Estableciendo la indicación de antibioterapia en un punto o más obtuvieron una sensibilidad de 100% con especificidad de 23%. Destaca en el diseño de esta escala que no excluyeron neonatos y los criterios que emplearon para definir meningitis aséptica y bacteriana: en el caso de las asépticas definieron la pleocitosis por tener 2 o más leucocitos por campo en LCR y en las bacterianas el criterio fue o bien sólo por cultivo positivo de LCR o por pleocitosis mayor de 10 leucocitos por campo en un paciente con hemocultivo positivo. No realizaron la validación interna de su escala.

### Meningitest

Dubos et al. tras realizar diversos trabajos para validar diferentes protocolos de meningitis en niños, propusieron una nueva escala a partir del BMS<sup>57</sup>. Para ello recogieron de forma retrospectiva una muestra de meningitis y la dividieron en dos grupos: una para establecer la nueva escala y otra para validarla. Contaron con una muestra total de 173 pacientes con 21 meningitis bacterianas. El primer paso para modificar la escala fue añadir criterios muy utilizados en la práctica clínica para establecer la indicación de tratamiento antibiótico ante un niño con meningitis: dos clínicos (púrpura y mal estado general) y uno biológico (la PCT). El segundo consistía en quitar dos de los parámetros analíticos del BMS: neutrófilos en sangre periférica y en LCR al encontrar una distribución "pseudo-bimodal" en las meningitis bacterianas de su muestra. El último paso del estudio, que tenía como objetivo aumentar la sensibilidad, fue disminuir el límite de proteinorraquia a partir del cual se suma un punto a la escala. En el Meningitest (nombre que le dieron a la nueva escala) cada ítem vale un punto y la indicación de tratamiento antibiótico se establece en 1 o más puntos. Estos son los parámetros que utiliza:



- Presencia de púrpura.
- Convulsiones.
- Mal estado general (irritabilidad, letargia, relleno capilar lento).
- Presencia de bacterias en el Gram.
- Proteínas en el LCR  $\geq 50$  mg/dL.
- Procalcitonina  $\geq 0,5$  ng/dL.

En el mismo estudio la nueva escala obtuvo una sensibilidad de 100% y una especificidad de 51% en el grupo de validación.

La validación externa del Meningitest se realizó en seis hospitales de cinco países europeos como análisis secundario de una cohorte de pacientes reclutada de forma retrospectiva<sup>6</sup>. Al mismo tiempo que validaban su escala hicieron lo mismo con el BMS presentando los resultados de forma comparativa. La muestra obtenida incluyó 198 pacientes con una edad comprendida entre el mes de vida y los 18 años (96 de los cuales tienen una meningitis bacteriana). La sensibilidad de ambas escalas fue de 100%, sin embargo la especificidad es mayor en el BMS (52% frente a 36%). Los problemas metodológicos de este estudio además de ser retrospectivo es que sólo incluye pacientes en los que la procalcitonina se determinó en el servicio de urgencias y la llamativa prevalencia de meningitis bacteriana que los propios autores justificaron por haber incluido pacientes de dos unidades de cuidados intensivos pediátricos.

## **Tratamiento de las meningitis**

El tratamiento de las meningitis víricas es de soporte:

- Ambiente tranquilo.
- Analgesia para la cefalea.
- Tratamiento antitérmico.
- Fluidoterapia intravenosa y tratamiento antiemético si es preciso.

En el caso de los neonatos o los pacientes inmunodeprimidos la observación y los cuidados que precisan son más intensivos al poder cursar como una enfermedad diseminada (miocarditis, pericarditis, hepatitis y coagulopatía).

La edad suele incluirse en los protocolos de manejo de las meningitis probablemente víricas como una indicación de ingreso en menores de un año.

En el caso de sospechar una meningitis bacteriana el tratamiento debe comenzarse de forma inmediata tras realizar la punción lumbar o si existe alguna contraindicación para llevarla a cabo se debe comenzar sin esa prueba la antibioterapia de forma empírica (inestabilidad hemodinámica, sospecha de hipertensión intracraneal grave con disminución del nivel de conciencia).

La pauta antibiótica depende de la edad del paciente por las diferencias en la etiología, como se resume en la siguiente tabla:

Edad	Etiología más frecuente	Tratamiento recomendado
<b>Menores de 1 mes</b>	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella species</i>	Ampicilina y cefotaxima o ceftriaxona
<b>Mayores de 1 mes</b>	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Cefotaxima o ceftriaxona y vancomicina*

\* Añadir si no se puede descartar una meningitis neumocócica.

Existen otros factores de riesgo que cambian la etiología y por tanto el tratamiento de las meningitis:

- Inmunosupresión: en general el tratamiento que se recomienda es el mismo (cefalosporina de tercera generación) y vancomicina. Sin embargo, en pacientes con cáncer y neutropenia se recomienda añadir un aminoglucósido y en caso de sospechar infección por *Pseudomonas aeruginosa* se sustituye la cefalosporina por meropenem. En pacientes con defectos en la función de los linfocitos T hay que tener en cuenta como agente etiológico a la *L. monocytogenes* por lo que además de una cefalosporina de tercera generación asociada a vancomicina hay que añadir dosis elevadas de ampicilina.
- Antecedente de neurocirugía reciente: estafilococos coagulasa negativos y bacilos gram negativos pueden ser los causantes de la meningitis, por lo que los regímenes recomendados pueden ser:
  - Cefotaxima o ceftriaxona junto con vancomicina y un aminoglucósido (gentamicina o amikacina).
  - Cefepime o ceftazidima o meropenem.

- Portador de válvula ventriculoperitoneal: cefotaxima y vancomicina.
- Antecedente de traumatismo craneal abierto: hay que sospechar, igual que si existen antecedentes de neurocirugía, estafilococos coagulasa negativos y bacilos gram negativos aerobios por lo que se recomienda ceftazidima o cefepime o meropenem asociados a vancomicina y gentamicina o amikacina.
- Presencia de una fístula de líquido cefalorraquídeo: el agente más probablemente implicado en estos casos es el neumococo por lo que se recomienda cefotaxima y vancomicina.

Quando se obtienen los resultados del cultivo la antibioterapia se debería adecuar al germen causal.

Además de tratamiento antimicrobiano se deben establecer medidas de soporte:

- Fluidoterapia intravenosa: debe ser con líquidos isotónicos si el paciente cursa con shock para mantener la tensión de perfusión cerebral. En caso de que el paciente esté hipovolémico pero no en shock se debe rehidratar con controles exhaustivos de peso del paciente y análisis bioquímico de sangre y orina (urea, creatinina, gasometría, iones y osmolaridad en sangre y orina). Cuando el shock es cardiogénico, no hipovolémico, se recomienda una restricción moderada de líquidos sobre todo si cursa con hiponatremia menor de 130 mEq/L. En estos casos es necesario descartar una secreción inadecuada de hormona antidiurética. Los shocks distributivos precisan también fluidos suficientes y optimización del gasto cardíaco que aseguren una adecuada perfusión cerebral. Los controles hidroelectrolíticos, de peso del paciente y de osmolaridad en sangre y orina deben ser muy frecuentes.

- Observación de posibles complicaciones:
  - Monitorización cardiorrespiratoria para detectar signos de inestabilidad hemodinámica o de hipertensión intracraneal. También se deben realizar controles analíticos frecuentes que incluyan gasometría para detectar signos de hipoperfusión periférica o una secreción inadecuada de hormona antidiurética (iones en sangre y orina).
  - Evaluación neurológica constante para detectar signos de hipertensión intracraneal y déficits neurológicos.
  - Terapia anticonvulsivante si presenta crisis comiciales.
- El tratamiento de la hipertensión craneal si se presenta debe incluir las siguientes medidas: mantener el cabecero de la cama elevado y añadir al tratamiento suero salino hipertónico intravenoso. Si no se controla con estas medidas se valoraría la necesidad de sedación, intubación y conexión a ventilación mecánica.

- Terapia adyuvante con dexametasona. El uso de este corticoide en el tratamiento de las meningitis bacterianas se basa en que disminuye la inflamación del espacio subaracnoideo en modelos experimentales en animales. Ese efecto antiinflamatorio tendría como consecuencia la atenuación de la cascada de citoquinas inflamatorias que se produce en las meningitis bacterianas disminuyendo el edema cerebral, la presión intracraneal, la alteración del flujo cerebral y por tanto el daño neurológico. El uso de dexametasona está recomendado en niños con meningitis por *H. influenzae* serotipo b ya que se ha comprobado que disminuye el riesgo de hipoacusia. En el caso de las meningitis neumocócicas su indicación es controvertida ya que no está demostrado con suficiente evidencia la mejoría del pronóstico neurológico (sobre todo en la hipoacusia); se deben sopesar los beneficios y riesgos de este tratamiento para este patógeno. En cualquier caso la terapia debe comenzar entre 15 y 20 minutos antes de la antibioterapia y mantenerse entre 2 y 4 días<sup>58</sup>.

## *HIPÓTESIS DEL ESTUDIO*





## **HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

El presente trabajo de investigación estudia el diagnóstico diferencial de las meningitis en los Servicios de Urgencias Pediátricos con el fin de encontrar el mejor método en nuestro medio para diagnosticar y tratar todas las meningitis bacterianas con una herramienta sencilla, fácil de aplicar y que al mismo tiempo sea lo más específica posible para ahorrar ingresos y tratamientos innecesarios a los niños con meningitis asépticas.



## *OBJETIVOS PRIMARIOS*



## OBJETIVOS PRIMARIOS

- Comparar la efectividad de diferentes escalas de diagnóstico diferencial de meningitis en nuestro medio:
  - Escala de Boyer (EB).
  - Escala de Boyer modificada (EBM).
  - Bacterial Meningitis Score (BMS).
- Proponer una modificación al BMS añadiéndole la PCT y analizar su efectividad. La modificación que se propone en el BMS es en los casos en que la puntuación es 1 y este se debe a tener más de 10.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> en sangre periférica (el parámetro menos específico de esta escala); de tal forma que si en ese supuesto la PCT es menor de 0,5 ng/mL no se indica el inicio de antibioterapia.



## *OBJETIVOS SECUNDARIOS*





## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Analizar el comportamiento de los parámetros clínicos y biológicos más utilizados en el diagnóstico de meningitis para diferenciar la etiología vírica y bacteriana.
- Estudiar la utilidad de la proteína C-reactiva y de la procalcitonina en el diagnóstico diferencial de las meningitis.
- Conocer la etiología de las meningitis en nuestro medio en el período del estudio.



## *PACIENTES Y MÉTODOS*



## PACIENTES Y MÉTODOS

Desde enero de 2009 a diciembre de 2010 se realizó un estudio multicéntrico observacional prospectivo de todos los pacientes diagnosticados de meningitis, que cumplieran los criterios para ser incluidos, en los Servicios de Urgencias de los siguientes hospitales españoles: Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid), Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona), Hospital Mutua de Terrasa (Barcelona), Hospital Consorci de Terrasa (Barcelona), Hospital Universitario Virgen de la Macarena (Sevilla) y Hospital de Basurto (Bilbao). En la tabla 5 se resumen los casos aportados por cada uno de los hospitales.

Las definiciones utilizadas para la selección de pacientes fueron:

- Meningitis: 10 leucocitos/mm<sup>3</sup> o más en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Meningitis bacteriana: identificación microbiológica de una bacteria por al menos uno de los siguientes métodos: aislamiento en cultivo de sangre o LCR; visualización de gérmenes en la tinción de Gram; detección de antígenos capsulares bacterianos (Binax NOW ®), prueba de reacción en cadena de la polimerasa positiva para bacterias en LCR. Se han considerado verdaderos patógenos los siguientes gérmenes: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.
- Meningitis vírica: meningitis con cultivo o reacción en cadena de la polimerasa positiva para virus en el LCR.

- Meningitis aséptica: meningitis con todas las pruebas bacteriológicas negativas - hemocultivo, cultivo de LCR, reacción en cadena de la polimerasa, tinción de Gram, BINAX Now ® o detección de antígenos capsulares en el LCR-.

Los criterios de inclusión han sido: niños con una edad comprendida entre 1 mes y 18 años de vida, diagnosticados de meningitis en el servicio de urgencias que aceptaban participar en el estudio mediante un consentimiento firmado y que no cumplían ningún criterio de exclusión. El consentimiento informado lo firmaban los padres si el niño tenía menos de 12 años de edad y el propio enfermo si era mayor de esa edad.

Los criterios de exclusión fueron:

- Niños menores de 1 mes de vida.
- Pacientes con cirugía craneal en el año anterior al diagnóstico.
- Portadores de válvula de derivación ventrículo-peritoneal.
- Traumatismo craneal abierto en los 6 meses previos.
- Mal estado general a su llegada a urgencias.
- Inmunodeprimidos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro coordinador del mismo, el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.

Se recogieron los siguientes datos:

- Epidemiológicos: edad, sexo, vacunación frente al neumococo.
- Clínicos: antecedentes personales, fiebre, tiempo de evolución de la misma, tratamiento antibiótico previo, cefalea, vómitos, convulsiones, estado general, signos meníngeos, nivel de conciencia según escala de coma de Glasgow. El estado general fue valorado según el criterio clínico del médico que atendía al paciente.
- Laboratorio:
  - Líquido cefalorraquídeo: análisis citoquímico, tinción de Gram, reacción en cadena de la polimerasa, antígenos capsulares de neumococo (Binax NOW ®) y meningococo, y cultivo.
  - Sangre: hemograma, proteína C-reactiva, procalcitonina y hemocultivo.
- Evolutivos: días de ingreso, tratamiento recibido y complicaciones.

## Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables clínicas y biológicas estudiadas en la muestra, diferenciando el grupo de meningitis bacterianas del resto. Las variables cuantitativas han sido descritas con la media, mediana y rango intercuartílico. Se han comparado las características de los dos grupos de meningitis mencionados, utilizando pruebas paramétricas o no paramétricas en función de si su comportamiento seguía o no el de una distribución normal.

Para evaluar la utilidad diagnóstica de las escalas objeto de estudio se han calculado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) con sus intervalos de confianza del 95%.

Para valorar el rendimiento diagnóstico de cada prueba por separado se ha calculado el área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic) con un intervalo de confianza del 95% y se han buscado los puntos de corte con mayor efectividad (mejor relación sensibilidad/ especificidad).

Además, se ha realizado un análisis de regresión logística de las variables de las escalas evaluadas, para valorar el valor diagnóstico de cada variable en el modelo global.

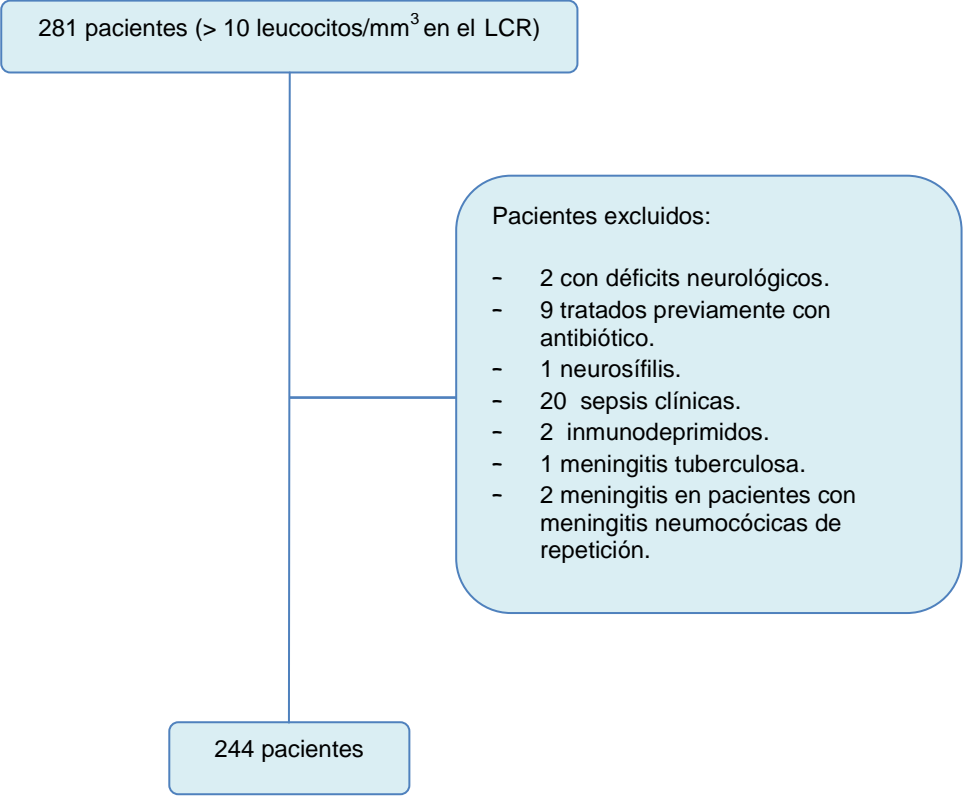
Se ha utilizado el programa SPSS versión 17.0 y el Epidat 3.1.



Durante el período de estudio se reclutaron 281 pacientes con meningitis que cumplían los criterios de inclusión. Se eliminaron 37 casos por las siguientes razones (Figura 1):

- 1 neurobrucelosis y 1 meningitis tuberculosa porque la presentación era subaguda consultando por déficits neurológicos.
- 1 neurosífilis.
- 1 meningitis tuberculosa que consultó por disminución de nivel de conciencia sin síndrome meníngeo.
- 9 casos fueron eliminados por haber sido tratados previamente con antibiótico.
- 20 sepsis clínicas como forma de presentación ya que en estos casos todas las meningitis se tratan inicialmente con antibiótico sin utilizar las escalas de diagnóstico diferencial.
- 2 pacientes inmunodeprimidos.
- 2 meningitis en una paciente con meningitis neumocócicas de repetición.

**Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes.**



**Tabla 5. Hospitales participantes y casos aportados.**

Hospital	Número casos aportados
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid)	82
Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona)	64
Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid)	34
Hospital de Basurto (Bilbao)	38
Hospital Consorci de Terrasa (Barcelona)	14
Hospital Mutua de Terrasa (Barcelona)	3
Hospital Virgen de la Macarena (Sevilla)	9



## *RESULTADOS*



## RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 244 pacientes (38,9% mujeres y 61,1% hombres) con una mediana de edad de 4,3 años. Tenían una meningitis bacteriana 17 de ellos (7%) y 227 una meningitis aséptica (93%). Se diagnosticaron 124 meningitis víricas, todas causadas por enterovirus excepto dos (1 virus de la varicela zóster y 1 virus del herpes simple). La distribución a lo largo de los dos años de estudio de las meningitis víricas (fundamentalmente por enterovirus) se puede apreciar en la figura 4.

La mediana de edad de los pacientes con meningitis bacteriana fue de 8,2 meses mientras en las meningitis asépticas fue de 4,5 años. Esta diferencia entre la edad de meningitis bacterianas y asépticas resultó estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). El 41,2% de los pacientes con meningitis bacteriana fueron varones mientras en las asépticas el 63,4%; siendo esta diferencia no estadísticamente significativa. La mediana de tiempo de evolución de la fiebre en el momento de la consulta fue de 24 horas en las meningitis bacterianas y de 12 horas en las asépticas siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Figura 2. Distribución por diagnóstico.

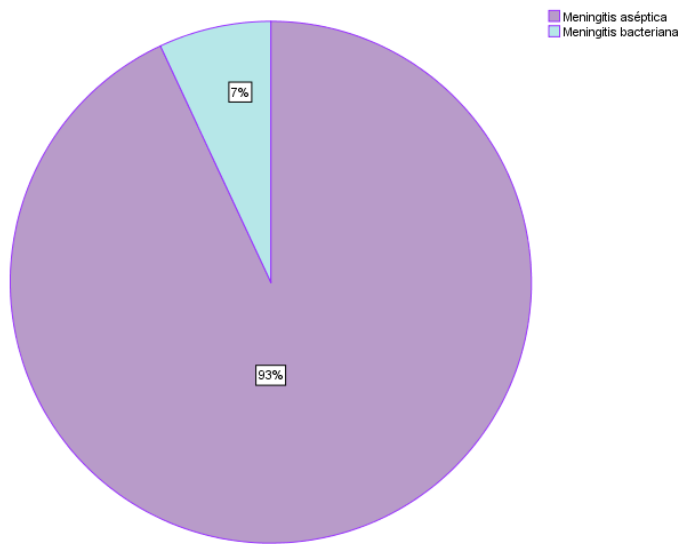
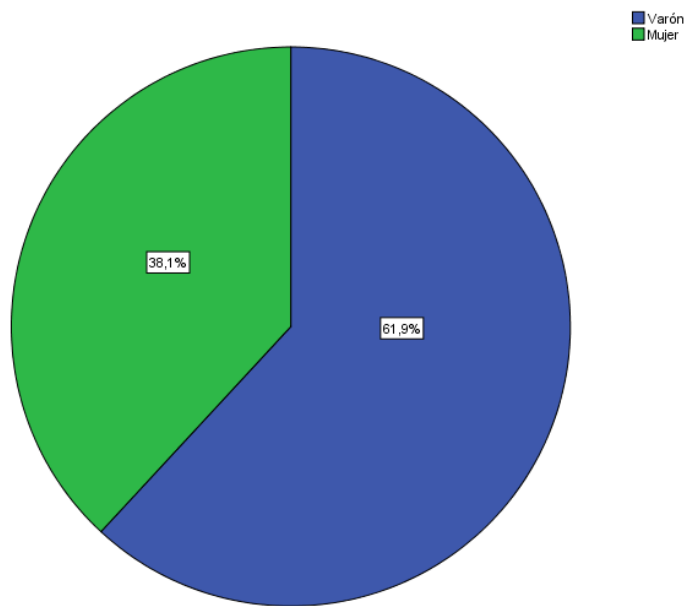
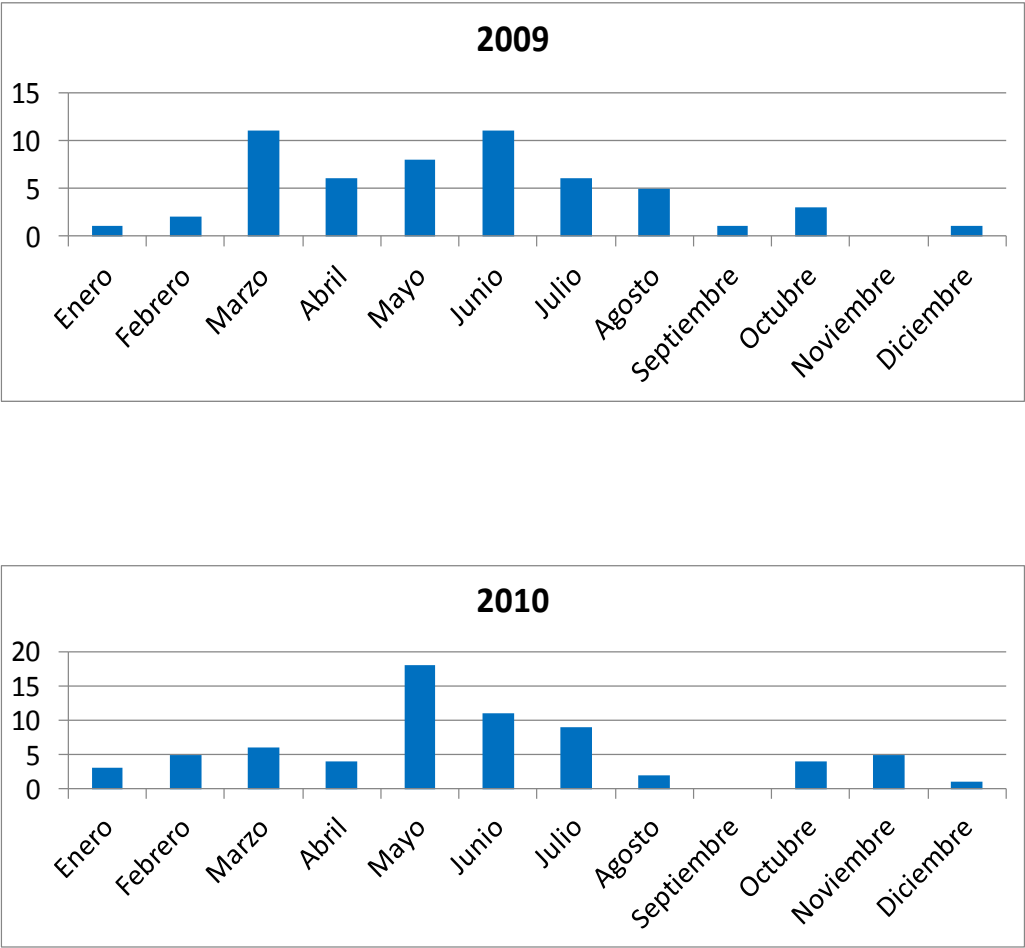


Figura 3. Distribución por sexo.





**Figura 4. Distribución anual de las meningitis víricas.**



El germen identificado en los 17 niños con meningitis bacterianas fue: *Neisseria meningitidis* (10), *Streptococcus pneumoniae* (5), *Streptococcus agalactiae* (1), *Klebsiella pneumoniae* (1). El cultivo del LCR identificó el germen en 12 niños, el hemocultivo en 9 y la RCP del LCR en 2 pacientes con hemocultivo y cultivo de LCR negativos (Tabla 6).

En cuanto al tratamiento de las meningitis bacterianas todos los pacientes ingresaron con antibiótico intravenoso. Cinco de ellas cursaron con sepsis de los cuales tres evolucionaron a shock. Un paciente presentó crisis convulsivas en su evolución. Ningún paciente falleció. Como secuelas a largo plazo sufrieron: 1 sordera neurosensorial, 1 hidrocefalia obstructiva con epilepsia, 1 retraso psicomotor con infarto cerebral múltiple.

De las meningitis asépticas (227) ingresaron 171 (75,3%) de las cuales recibieron tratamiento antibiótico intravenoso 54 (31,6% de los pacientes que ingresaron). Sólo un paciente sufrió una complicación aguda presentando hipertensión intracraneal. En este paciente se sospechó una meningitis tuberculosa que nunca se demostró microbiológicamente. Ningún paciente falleció ni presentó secuelas a largo plazo.

En la tabla 7 se pueden observar de forma comparativa datos epidemiológicos y evolutivos de las meningitis de la muestra.

**Tabla 6. Diagnóstico de meningitis bacterianas.**

	Cultivo LCR (n=17)	PCR LCR (n=4)	Hemocultivo (n=17)	PCR en sangre (n=2)	Total casos
<i>N. meningitidis</i>	6	2	4	0	10
<i>S. pneumoniae</i>	4	1	4	0	5
<i>S. agalactiae</i>	1	0	1	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	0	0	1
Positividad del medio	82%	75%	53%	0%	17

**Tabla 7. Características de meningitis bacterianas, asépticas y víricas.**

Nº		EDAD	INGRESO	ANTIBIÓTICO INTRAVENOSO	COMPLICACIONES	SECUELAS
		(mediana)	N (%)			
MENINGITIS BACTERIANAS	17	8,2 meses	17  (100%)	17	5 Sepsis  1Convulsión	1 Sordera neurosensorial
						1 Hidrocefalia con epilepsia
MENINGITIS ASÉPTICAS	227	4,5 años	171  (75,3%)	54  (23,8%)	1 Hipertensión intracraneal	1 Infarto cerebral múltiple y retraso psicomotor
						0
MENINGITIS VÍRICAS	124	4,3 años	99  (79,8%)	20  (20,2%)	0	0

## **Bacterial Meningitis Score**

El BMS se pudo aplicar a 239 de las 244 meningitis de la muestra teniendo indicación de tratamiento antibiótico 16 de las 17 meningitis bacterianas por lo que se obtuvo una sensibilidad de 94,1% (IC 95% 79,9-100). De las meningitis asépticas 113 de las 222 tenían indicación de tratamiento antibiótico siendo la especificidad del 49,1% (IC 95% 42,3-55,9). Por lo tanto el VPN del BMS sería de 99% (IC 95% 96,9-100) con un VPP de 12,4% (IC 95% 6,3-18,5), (Tabla 8). En cuanto a la meningitis bacteriana que no tenía indicación de tratamiento antibiótico según el BMS se trataba de un niño de 5 meses con fiebre (39°C de 18 horas de evolución), buen estado general al que previamente a la punción lumbar se le puso una dosis de cefotaxima. En el análisis de sangre presentaba 13.440 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 8.064/mm<sup>3</sup> neutrófilos sin cayados, proteína C-reactiva de 3,6 mg/dL y PCT 6,83 ng/dL. En LCR se detectaron 544 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 522 neutrófilos/mm<sup>3</sup> (96%), proteínas de 37 mg/dl y glucosa de 67 mg/dL. La tinción de Gram en LCR y el cultivo del mismo fueron negativos. En el hemocultivo creció una *N. meningitidis*. El paciente ingresó con tratamiento antibiótico y la evolución fue favorable.

En el análisis de regresión logística de los parámetros incluidos en la escala el único de factor de riesgo independiente (Tabla 10), estadísticamente significativo, de padecer una meningitis bacteriana es un valor de la proteinorraquia superior a 80 mg/dL.

## **Escala de Boyer**

La EB se pudo aplicar a 229 de las 244 meningitis de la muestra, teniendo indicación de tratamiento antibiótico 13 de las 17 meningitis bacterianas por lo que la sensibilidad fue de 76,5 % (IC 95% 53,4-99,6). De las meningitis asépticas 211 de las 212 no tenían indicación de tratamiento antibiótico obteniéndose una especificidad de 99,5 % (IC 95% 98,4-100). Por lo tanto el VPN de la escala de Boyer sería de 98,1 % (IC 95% 96,1-100) con un VPP de 92,9 % (IC 95% 75,8-100), (Tabla 8). En el análisis por regresión logística de los parámetros incluidos en la escala sólo un valor de la proteinorraquia superior a 90 mg/dl y el porcentaje de neutrófilos en LCR mayor del 60% son factores de riesgo de meningitis bacteriana independientes y estadísticamente significativos (Tabla 11).

Los 4 casos de meningitis bacterianas que no tuvieron indicación de tratamiento antibiótico fueron:

- Un niño de 5 meses con una meningitis meningocócica, ya comentado, que presentaba una puntuación en la escala de Boyer de 1 punto.
- Un lactante de 53 días de vida con buen estado general que consultó por un cuadro febril (38,9°C de 2 horas de evolución) y vómitos. En el análisis de sangre presentaba 19.830 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 12.100 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, proteína C-reactiva de 1,4 mg/dL y PCT de 0,14 ng/mL. En el LCR presentaba 835 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 793 neutrófilos/mm<sup>3</sup> (95%), 69 mg/dL de proteínas y 60 mg/dL de glucosa. Se aisló *K. pneumoniae* en cultivo de LCR. Obtuvo dos puntos en la escala de Boyer.

- Un niño de 5 meses de vida con regular estado general cuyo motivo de consulta en urgencias fue un cuadro de fiebre (39°C de 24 horas de evolución) y vómitos. Tenía 7.780 leucocitos con 5.410 neutrófilos en sangre periférica, proteína C-reactiva de 19,3 mg/dL y PCT de 7,3 ng/mL. En el análisis del LCR se observaron 226 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 203 neutrófilos/mm<sup>3</sup> (90%), 128 mg/dL de proteínas y 44 mg/dL de glucosa. En el cultivo de LCR no creció ninguna bacteria. El hemocultivo fue positivo para *N. meningitidis* serotipo B. Obtuvo dos puntos en la escala de Boyer.
- Un lactante de 37 días de vida con regular estado general, que consultaba por un cuadro febril (38,5°C) de 24 horas de evolución. Presentaba una leucocitosis de 10.100 leucocitos/mm<sup>3</sup> en sangre periférica sin un claro predominio de neutrófilos (5.200/mm<sup>3</sup>), proteína C-reactiva de 7 mg/dL y PCT de 13,3 ng/mL. Se observaron 1.800 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 540 neutrófilos/mm<sup>3</sup> (30%) en el análisis de LCR, presentado además en el análisis bioquímico del mismo 196 mg/dL de proteínas y 42 mg/dL de glucosa. Creció un *S. agalactiae* en cultivo de LCR y sangre. Obtuvo tres puntos en la escala de Boyer.

## **BMS asociado a la PCT**

El BMS con la PCT se pudo aplicar a 175 de las 244 meningitis de la muestra teniendo indicación de tratamiento antibiótico 15 de las 17 meningitis bacterianas por lo que la sensibilidad fue de 88,2% (IC 95%70-100). De las meningitis asépticas, 29 de las 158 tenían indicación de tratamiento antibiótico obteniéndose una especificidad de 81,7% (IC 95% 75,3-88). Por lo tanto el VPN del BMS asociado a la PCT sería de 98,5% (IC 95% 96-100) con un VPP de 34,1% (IC 95%19-49,2). Los dos pacientes con meningitis bacteriana que no tenían indicación de tratamiento antibiótico fueron el niño de 5 meses con meningitis meningocócica que tampoco tenía indicación con el BMS y el segundo caso fue el lactante de 53 días de vida con una meningitis por *K. pneumoniae*. En el análisis de regresión logística de las variables que forman parte del BMS asociado a PCT los factores de riesgo independientes para meningitis bacteriana fueron la proteinorraquia mayor de 80 mg/dL y la PCT mayor o igual a 0,5 ng/mL (Tabla 12).



### **Escala de Boyer modificada**

La EBM se pudo aplicar a 159 de las 244 meningitis de la muestra teniendo indicación de tratamiento antibiótico 10 de las 12 meningitis bacterianas por lo que la sensibilidad fue de 83,3% (IC 95% 58,1-100). De las meningitis asépticas 144 de las 147 no tenían indicación de tratamiento antibiótico obteniéndose una especificidad de 98% (IC 95% 95,3-100). Por lo tanto el VPN de la escala de Boyer modificada sería de 98,6% (IC 95% 96,4 - 100) con un VPP de 77% (IC 95% 50-100). Los 2 casos de meningitis bacterianas que no tuvieron indicación de tratamiento antibiótico son los mismos que no la tienen con el BMS asociado a la PCT. En el análisis de regresión logística no se encontraron factores de riesgo estadísticamente significativos en esta escala (Tabla 13).

En la Tabla 8 se comparan las sensibilidades, especificidades y valores predictivos de las distintas escalas y en la tabla 9 se resumen las meningitis que se escapan a la indicación de antibiótico de las mismas.

Tabla 8. Comparación de escalas.

Escala	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo		Likelihood ratio	
			+	-	+	-
BMS (n=243)	94,1% (79,9-100)	49,1% (42,3-55,9)	12,4% (6,3-18,5)	99% (96,9-100)	1,8 (1,55- 2,20)	0,12 (0,02 -0,81)
EB (n=202)	76,5% (53,4-99,6)	99,5% (98,4 -100)	92,9% (75,8-100)	98,1% (96,1 -100)	153 (22,54-166,03)	0,23 (0,10- 0,56)
BMS + PCT (n=175)	88,2% (70-100)	81,7% (75,3-88)	34,1% (19-49,2)	98,5% (96-100)	4,8 (3,3-7)	0,14 (0,04-0,5)
EBM (n=159)	83,3% (58,1%-100)	98% (95,3-100)	77% (50,2-100)	98,6% (96,4-100)	40,8 (13-128)	0,17 (0,05-0,6)

**Tabla 9. Casos de meningitis mal diagnosticados por las escalas.**

	BMS = 0 EB = 1 BMS + PCT = 0 EBM = 2	BMS = 1 EB = 2 BMS + PCT = 1 EBM = 3	BMS = 1 EB = 2 BMS + PCT = 1 EBM = 6	BMS = 1 EB = 3 BMS + PCT = 1 EBM = 7
<b>Edad</b>	5 meses	53 días	5 meses	37 días
<b>Fiebre</b>	39°C	38,9°C	39°C	38,5°C
<b>Tiempo de evolución</b>	18 horas	2 horas	24 horas	24 horas
<b>Estado general</b>	Bueno	Bueno	Regular	Regular
<b>Leucocitos/mm<sup>3</sup> en sangre</b>	13.440	19.830	7.780	10.100
<b>Neutrófilos totales/mm<sup>3</sup> en sangre</b>	8.064	12.100	5.410	5.200
<b>% cayados en sangre</b>	0	0	7	22
<b>Proteína C-reactiva</b>	3,6 mg/dL	1,4 mg/dL	19,3 mg/dL	7 mg/dL
<b>Procalcitonina</b>	6,83 ng/dL	0,14 ng/mL	7,3 ng/mL	13,3 ng/mL
<b>Leucocitos/mm<sup>3</sup> en LCR</b>	544	835	226	1.800
<b>Neutrófilos totales/mm<sup>3</sup> en LCR</b>	522	793	203	540
<b>% Neutrófilos en LCR</b>	96	95	90	30
<b>Proteínas en LCR</b>	37 mg/dL	69 mg/dL	128	196
<b>Glucosa en LCR</b>	67 mg/dL	60 mg/dL	44	42
<b>Gram en LCR</b>	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
<b>Hemocultivo</b>	<i>N. meningitidis</i>	Negativo	<i>N. meningitidis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<b>Cultivo LCR</b>	Negativo	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negativo	<i>Streptococcus agalactiae</i>

**Tabla 10. Análisis multivariante de regresión logística para los parámetros del BMS.**

Parámetro	Valor p	EXPO $\beta$	IC 95%
Convulsiones	0,999	0	0 - $\infty$
Tinción de Gram	0,998	$2,3 \times 10^{16}$	0 - $\infty$
Proteinorraquia $\geq$ 80 mg/dL	$< 0,01$	28	4,8– 164,3
Neutrófilos en LCR $\geq$ 1000/mm <sup>3</sup>	0,09	5,7	0,78 – 41,4
Neutrófilos en sangre periférica $\geq$ 10.000/mm <sup>3</sup>	0,81	0,98	0,24 – 6,2

**Tabla 11. Análisis multivariante de regresión logística para los parámetros de la EB.**

Parámetro	Valor p	EXPO $\beta$	IC 95%
Temperatura $\geq$ 39,5°C	0,96	1,1	0,07-17,2
Petequias	0,27	5	0,3- 87
Convulsiones/Alteración nivel de conciencia/ Focalidad	0,55	3,9	0,05-314,8
Leucocitos en LCR $\geq$ 1.000/mm <sup>3</sup>	0,07	6,6	0,84-51,4
% de neutrófilos en LCR $\geq$ 60	0,03	22,3	1,4-355
Proteínas en LCR $\geq$ 90 mg/dL	0,003	21,4	2,9-157,6
Glucosa en LCR $\leq$ 35 mg/dL	0,99	$6,9 \times 10^8$	0 - $\infty$
Leucocitos en sangre $\geq$ 15.000/mm <sup>3</sup>	0,51	0,5	0,06-4

**Tabla 12. Análisis multivariante de regresión logística para los parámetros de BMS + PCT.**

Parámetro	Valor p	EXPO $\beta$	IC 95%
Tinción de Gram	0,999	$1,1 \times 10^8$	0 - $\infty$
Proteinorraquia $\geq$ 80 mg/dL	0,013	30,8	2 – 459
Neutrófilos en LCR $\geq$ 1.000/mm <sup>3</sup>	0,58	3,2	0,05 – 212
Neutrófilos en sangre periférica $\geq$ 10.000/mm <sup>3</sup>	0,985	0,98	0,08 – 11
PCT	0,001	99	7 – 1.369

**Tabla 13. Análisis multivariante de regresión logística para los parámetros de EBM.**

Parámetro	Valor p	EXPO $\beta$	IC 95%
Temperatura $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$	0,91	1,3	0,02-79,8
Petequias	0,79	1,9	0,02-182,2
Convulsiones/Alteración nivel de conciencia/ Focalidad	0,93	1,9	0-9,5 x $10^6$
Leucocitos en LCR $\geq 1.000/\text{mm}^3$	0,36	4,2	0,2-92,2
% de neutrófilos en LCR $\geq 60$	0,1	17,5	0,6-536,1
Proteínas en LCR $\geq 90 \text{ mg/dL}$	0,26	4,5	0,3-60
Glucosa en LCR $\leq 35 \text{ mg/dL}$	0,99	$7,8 \times 10^7$	0 - $\infty$
Leucocitos en sangre $\geq 15.000/\text{mm}^3$	0,98	1	0,08-13,5
% cayados en sangre periférica $\geq 6$	0,3	26	0,1-7071,4
Índice cayados/pmn $\geq 0,12$	0,69	0,3	0,001-135,1
Proteína C- reactiva $\geq 4 \text{ mg/dL}$	0,14	7	0,5-93,6

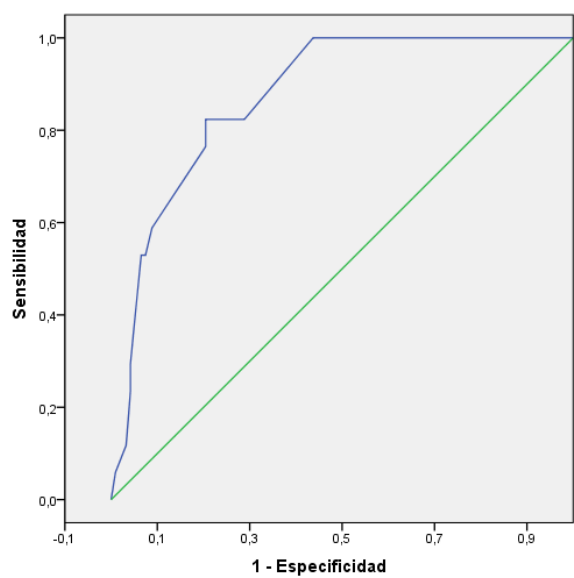
## **Valor diagnóstico de los hallazgos clínicos**

- Temperatura: obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,87 (IC 95% 0,8-0,94), (Figura 5). Para el punto de corte que usa la escala de Boyer ( $> 39,5^{\circ}\text{C}$ ) la sensibilidad fue del 53% con una especificidad de 93,5%, teniendo por tanto un VPP del 39,1% (IC 95% 17-61,3) y un VPN de 96,1% (IC 95% 93,3-99) La mediana de la temperatura máxima en las meningitis bacterianas fue de  $39,5^{\circ}\text{C}$  (rango intercuartílico 0,7), mientras que en las asépticas fue de  $38,2^{\circ}\text{C}$  (rango intercuartílico 0,8); esta diferencia resultó estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).
- Alteración del nivel de conciencia: para valorar este parámetro se ha utilizado la escala de coma de Glasgow obteniéndose una curva ROC con un área bajo la curva de 0,64 (IC 95% 0,48-0,80), (Figura 6). De las 17 meningitis bacterianas, 5 casos presentaban una disminución del nivel de conciencia (29,4%): tres de ellos con una puntuación de 14, uno de 12 y otro de 10. En las meningitis asépticas cuatro pacientes tenían una puntuación en la escala de coma de Glasgow de 14 (1,8% del total).
- Petequias: dos pacientes con meningitis bacteriana presentaban petequias (ambas causadas por un meningococo) mientras que en las meningitis asépticas 4 tenían este signo en la exploración física (en tres de los casos se demostró la etiología por enterovirus).

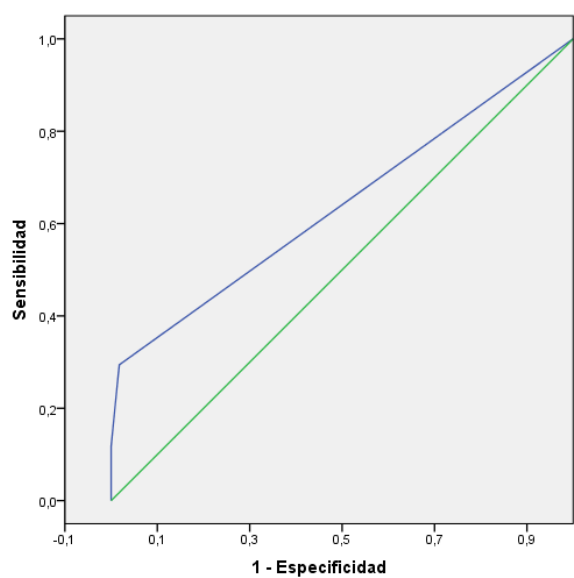
- Convulsiones: cuatro pacientes de la muestra presentaron convulsiones previas a la realización de la punción lumbar: un caso de meningitis bacteriana por un meningococo serotipo B y tres casos de meningitis aséptica en las que no se pudo determinar la etiología. De estos últimos, dos fueron tratados con aciclovir por sospecha de meningoencefalitis herpética.
- Focalidad neurológica: una meningitis meningocócica presentó focalidad neurológica en la exploración inicial. De las meningitis asépticas tres casos tenían algún déficit neurológico. En uno de estos últimos casos se demostró la presencia de virus del herpes simple en LCR y el diagnóstico final fue de meningoencefalitis herpética.



**Figura 5. Curva ROC de temperatura máxima.**



**Figura 6. Curva ROC de la escala de coma de Glasgow.**



En la siguiente tabla (tabla 13) se resumen de forma comparativa la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y likelihood ratio de los parámetros clínicos de las escalas.

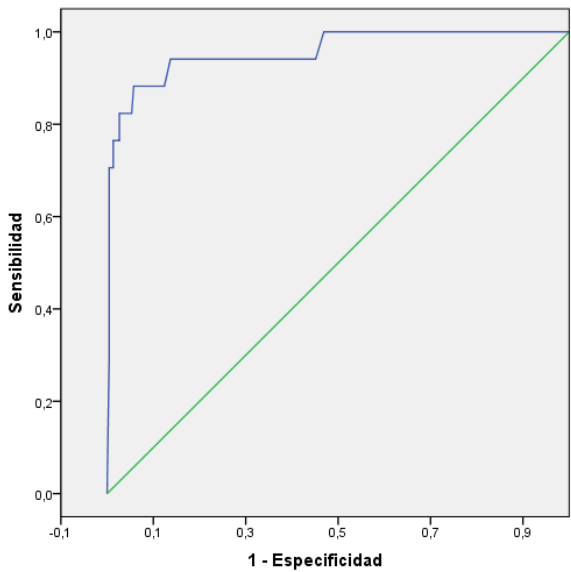
**Tabla 13. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y likelihood ratio de los parámetros clínicos.**

Parámetro	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo		Likelihood ratio	
			+	-	+	-
<b>Temperatura ≥ 39,5°C</b>	<b>52,9</b> (26,3-79,6)	<b>93,5</b> (90-97)	<b>39,1</b> (17-61,3)	<b>96,2</b> (93,3-99)	<b>8,13</b> (4,1-16)	<b>0,5</b> (0,3-0,83)
<b>Petequias</b>	<b>11,8</b> (0-30)	<b>98,2</b> (96,3-100)	<b>33,3</b> (0-79,4)	<b>93,7</b> (90,4-97)	<b>6,7</b> (1,3- 33,9)	<b>0,9</b> (0,8-1,1)
<b>Convulsiones</b>	<b>6</b> (0-20)	<b>98,7</b> (96,9-100)	<b>25</b> (0-80)	<b>93,3</b> (90-96,7)	<b>4,5</b> (0,5-40,5)	<b>0,95</b> (0,9-1,1)
<b>Alteración del nivel de conciencia</b>	<b>35,3</b> (9,6-61)	<b>96</b> (93,3-98,7)	<b>40</b> (11,9-68)	<b>95,2</b> (92,2-98,2)	<b>8,9</b> (3,6-22,1)	<b>0,7</b> (0,5-0,96)
<b>Focalidad neurológica</b>	<b>6</b> (0-20)	<b>98,7</b> (96,9-100)	<b>25</b> (0-80)	<b>93,3</b> (90-96,7)	<b>4,5</b> (0,5-40,5)	<b>0,95</b> (0,9- 1,1)

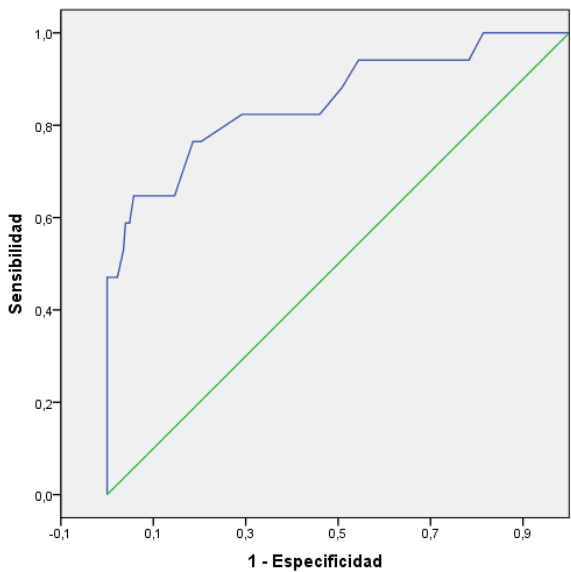
## **Valor diagnóstico de los parámetros bioquímicos del líquido cefalorraquídeo**

- **Proteinorraquia** (figura 7) se obtuvo una curva ROC con un área de 0,96 (IC 95% 0,9-1). Para el valor que utiliza el BMS (80 mg/dl) la sensibilidad fue del 88,2% (IC 95% 70-100) y la especificidad del 91,2% (IC 95% 87,2-95,1). Para el valor a partir del cual comienza a puntuar en la escala de Boyer (90 mg/dL) la sensibilidad fue de 88,2% (IC 95% 70-100) y la especificidad de 93,8% (IC 95% 90,4-97,2). Cuando se pone el punto de corte en 140 mg/dL (dos puntos en la EB) la sensibilidad baja a 76,5% (IC 95% 53,4-99,6) con una especificidad de 97,8% (IC 95% 96,3-100). En esta muestra el mejor punto de corte para la proteinorraquia fue 68,5 mg/dL con una sensibilidad de 94,1% (IC 95% 80-100) y una especificidad de 86,3% (IC 95% 81,5-91).
- **Glucorraquia** (parámetro sólo usado en la escala de Boyer) obtuvo una curva ROC (figura 8) con un área de 0,85 (IC 95% 0,74-0,96); para valores por debajo de 20 mg/dL, la sensibilidad fue de 41,2% (IC 95% 20,4-73,7) con una especificidad de 100 % (IC95% 99,8-100) y para valores por debajo de 35 mg/dL, la sensibilidad fue del 47% (IC 95% 20,4-73,7) con una especificidad del 100% (IC 95% 99,8-100).
- **Ácido láctico**. El área bajo la curva ROC fue de 0,99 (IC 95% 0,96-1), el valor que mejor sensibilidad y especificidad obtuvo fue 27 mg/dL con una sensibilidad del 100% (IC 95% 87,5-100) y una especificidad de 92,9% (IC 95% 87-99). Se debe señalar que no todos los hospitales participantes realizaban esta prueba de forma rutinaria por lo tanto la curva ROC está calculada en una n de 89 pacientes y 4 meningitis bacterianas. Esta puede observarse en la figura 9.

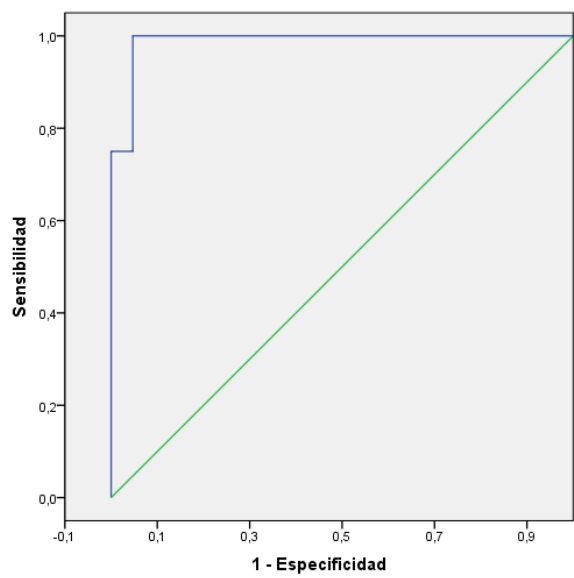
**Figura 7. Curva ROC de las proteínas en LCR.**



**Figura 8. Curva ROC de la glucosa en LCR.**



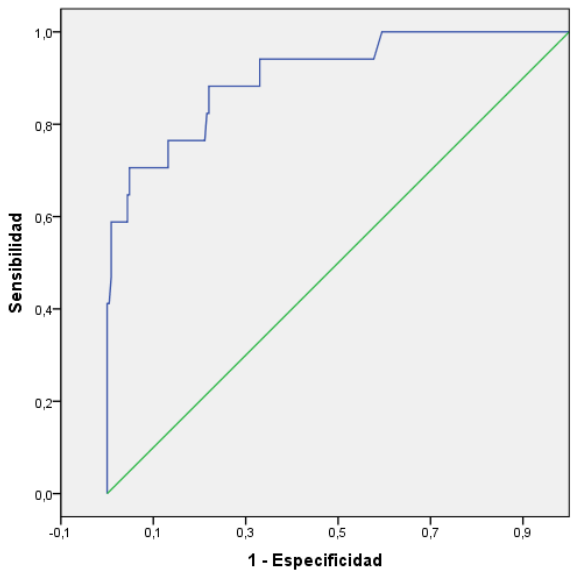
**Figura 9. Curva ROC de ácido láctico en LCR.**



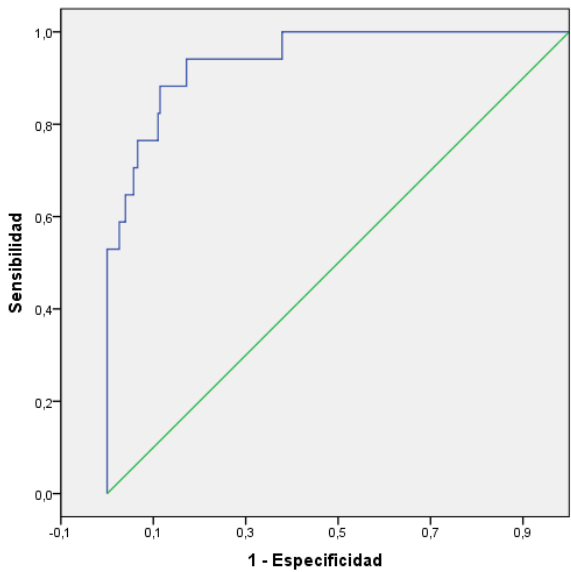
### **Valor diagnóstico de la citología del líquido cefalorraquídeo**

- Leucocitos (figura 10). El área bajo la curva ROC en esta muestra fue 0,9 (IC 95% 0,83-0,98) con una sensibilidad de 58,8% (IC 95% 32,5-85,2) y una especificidad de 96,5% (IC 95% 93,9-99,1) para valores mayores de 1.000/mm<sup>3</sup> (1 punto en EB) La sensibilidad fue de 35,3% (IC 95% 9,6-61) con una especificidad de 100% (IC 95% 99,8-100) para valores superiores a 4.000/mm<sup>3</sup> (2 puntos en EB).
- Neutrófilos totales (figura 11). Se obtuvo una curva ROC con un área de 0,94 (IC 95% 0,9-0,99) siendo la sensibilidad y especificidad para valores mayores de 1.000/mm<sup>3</sup> de 52,9% (IC 95% 26,3-79,6) y 98,2% (IC 95% 96,3-100) respectivamente.
- Porcentaje de neutrófilos. Es un parámetro usado en la EB y EBM con punto de corte en 60%. Se obtuvo una curva ROC de 0,92 (IC 95% 0,86-0,99) con sensibilidad y especificidad para este punto de corte de 94,1% (IC 95% 80-100) y 67% (IC 95% 60,6-73,3) respectivamente (figura 12).

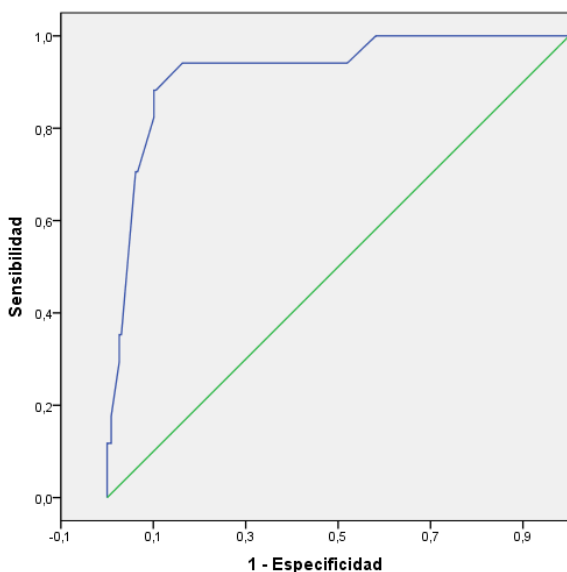
**Figura 10. Curva ROC de los leucocitos de LCR.**



**Figura 11. Curva ROC del número de neutrófilos/mm<sup>3</sup> en LCR.**



**Figura 12. Curva ROC del porcentaje de neutrófilos en LCR.**



### **Valor diagnóstico del hemograma en sangre periférica**

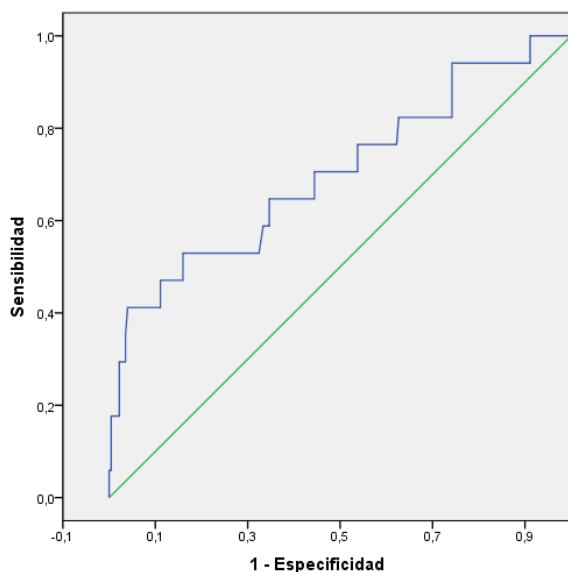
- Leucocitos totales (figura 13). Obtuvieron una curva ROC con un área de 0,7 (IC 95% 0,6-0,9), una sensibilidad de 53% (IC 95% 26,3-79,6) y una especificidad de 70,7% (IC 95% 65-77,3) para un valor mayor de 15.000/mm<sup>3</sup> (utilizado en la EB).
- Neutrófilos totales. Analizando el valor de los neutrófilos (figura 14) se obtuvo una curva ROC con un área de 0,6 (IC 95% 0,4-0,8) y para el valor que utiliza el BMS (>10.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup>) la sensibilidad fue del 53% (IC 95% 26,3-80) y la especificidad del 54,2% (IC 95% 47,5-61).



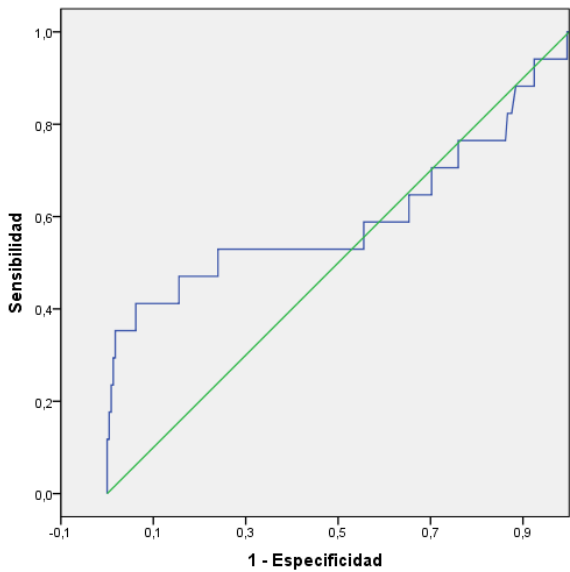
- Porcentaje de cayados en sangre periférica (figura 15). Lo usa la EBM; se obtuvo una curva ROC con un área de 0,87 (IC 95% 0,73-1); la sensibilidad y especificidad para los dos puntos de corte que emplea la escala fue de 75% (IC 95% 46,3-100) y 92,6% (IC 95% 88,1-97,2) respectivamente para un valor de 6%; y de 41,7% (IC 95% 2,5-64,2) y 98,7% (IC 95% 96,5-100) para un valor de 14% de cayados.
- Índice cayados/polimorfonucleares. Se utiliza en la EBM; se obtuvo una curva ROC (figura 16) con un área bajo la misma de 0,87 (IC 95% 0,73-1). Para el valor por el cual puntúa en dicha escala (0,12) la sensibilidad fue de 58,3 (IC 95% 26,3-90,4) y la especificidad de 96,7 (IC 95% 93,4-99,9).

En las tablas 14 y 15 se resumen de forma comparativa la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y likelihood ratio de los parámetros analíticos de las escalas. En la tabla 16 se pueden observar las distintas áreas bajo la curva ROC de los mismos.

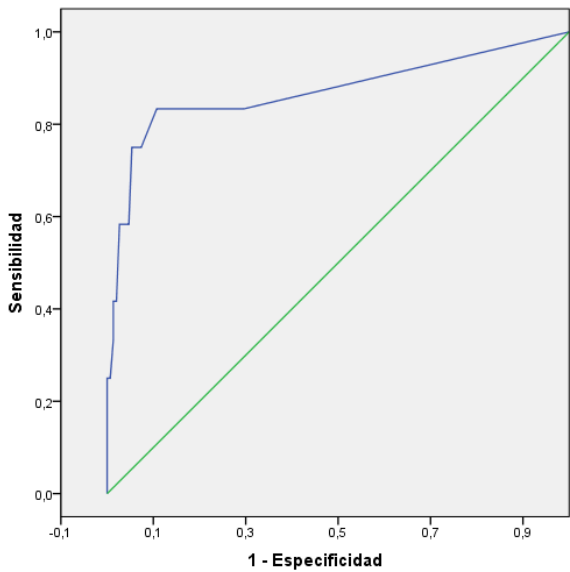
**Figura 13. Curva ROC de los leucocitos en sangre periférica.**



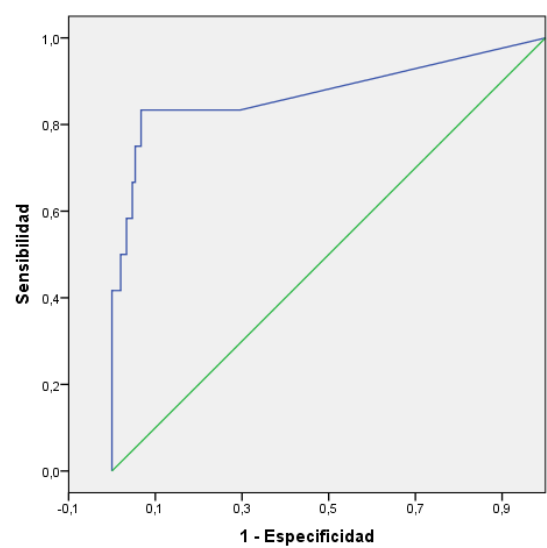
**Figura 14. Curva ROC de los neutrófilos en sangre periférica.**



**Figura 15. Curva ROC del porcentaje de cayados en sangre periférica.**



**Figura 16. Curva ROC del índice cayados/pmn**



**Tabla 14. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y likelihood ratio de los parámetros analíticos en LCR.**

Parámetro	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo (%)		Likelihood ratio	
			+	-	+	-
Leucocitos en LCR $\geq 1.000/\text{mm}^3$	<b>58,8</b> (32,5-85,2)	<b>96,5</b> (93,9-99,1)	<b>55,6</b> (29,8-81,3)	<b>96,9</b> (94,4-99,4)	<b>16,7</b> (7,6-36,7)	<b>0,43</b> (0,2-0,8)
Leucocitos en LCR $\geq 4.000/\text{mm}^3$	<b>35,3</b> (9,6-61)	<b>100</b> (99,8-100)	<b>100</b> (91,7-100)	<b>95,4</b> (92,5-98,3)	-	<b>0,7</b> (0,5-0,9)
Neutrófilos en LCR $\geq 1.000/\text{mm}^3$	<b>52,9</b> (26,3-79,6)	<b>98,2</b> (96,3-100)	<b>69,2</b> (40,3-98,2)	<b>96,5</b> (94-99,1)	<b>30</b> (10,3-87,6)	<b>0,48</b> (0,3-0,8)
% de neutrófilos en LCR $\geq 60$	<b>94,1</b> (80-100)	<b>67</b> (60,6-73,3)	<b>17,6</b> (9,2-26)	<b>99,4</b> (97,7-100)	<b>2,9</b> (2,3-3,6)	<b>0,09</b> (0,01-0,6)
Proteínas en LCR $\geq 80 \text{ mg/dL}$	<b>88,2</b> (70-100)	<b>91,2</b> (87,2-95,1)	<b>42,9</b> (25-60,7)	<b>99</b> (97,5-100)	<b>10</b> (6,3-15,7)	<b>0,13</b> (0,04-0,5)
Proteínas en LCR $\geq 90 \text{ mg/dL}$	<b>88,2</b> (70-100)	<b>93,8</b> (90,4-97,2)	<b>51,7</b> (31,8-71,6)	<b>99,1</b> (97,5-100)	<b>14,24</b> (8,3-24,4)	<b>0,13</b> (0,03-0,5)
Proteínas en LCR $\geq 140 \text{ mg/dL}$	<b>76,5</b> (53,4-99,6)	<b>98,2</b> (96,3-100)	<b>76,5</b> (53,4-99,6)	<b>98,2</b> (96,3-100)	<b>43,2</b> (15,8-118,2)	<b>0,2</b> (0,1-0,6)
Glucosa en LCR $\leq 35 \text{ mg/dL}$	<b>47,1</b> (20,4-73,7)	<b>100</b> (99,8-100)	<b>100</b> (93,8-100)	<b>96,2</b> (93,5-98,8)	-	<b>0,5</b> (0,3-0,8)
Glucosa en LCR $\leq 20 \text{ mg/dL}$	<b>47,1</b> (20,4-73,7)	<b>100</b> (99,8-100)	<b>100</b> (93,8-100)	<b>96,2</b> (93,5-98,8)	-	<b>0,5</b> (0,3-0,8)

**Tabla 15. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y likelihood ratio de los parámetros analíticos en sangre periférica.**

Parámetro	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo (%)		Likelihood ratio	
			+	-	+	-
Leucocitos en sangre $\geq 15.000/\text{mm}^3$	<b>52,9</b> (26,3-79,6)	<b>71,1</b> (65-77,3)	<b>12,2</b> (4-20,3)	<b>95,2</b> (91,7-98,8)	<b>1,83</b> (1,1-3)	<b>0,7</b> (0,4-1,1)
Neutrófilos en sangre $\geq 10.000/\text{mm}^3$	<b>53</b> (26,3-80)	<b>54,2</b> (47,5-61)	<b>8</b> (2,6-13,6)	<b>94</b> (89,3-98,4)	<b>1,2</b> (0,7-1,9)	<b>0,9</b> (0,5-1,5)
% cayados en sangre periférica $\geq 6$	<b>75</b> (46,3-100)	<b>92,6</b> (88,1-97,2)	<b>45</b> (20,7-69,3)	<b>97,9</b> (95,1-100)	<b>10,2</b> (5,3-19,6)	<b>0,3</b> (0,1-0,7)
% cayados en sangre periférica $\geq 14$	<b>33,3</b> (2,5-64,2)	<b>98,7</b> (96,5-100)	<b>66,7</b> (20,6-100)	<b>94,8</b> (91-98,6)	<b>24,8</b> (5,1-122,1)	<b>0,7</b> (0,5-1)
Índice cayados/pmn $\geq 0,12$	<b>58,3</b> (26,3-90,4)	<b>96,7</b> (93,4-99,9)	<b>58,3</b> (26,3-90,4)	<b>96,6</b> (93,4-99,9)	<b>17,4</b> (6,5-46,6)	<b>0,4</b> (0,2-0,8)

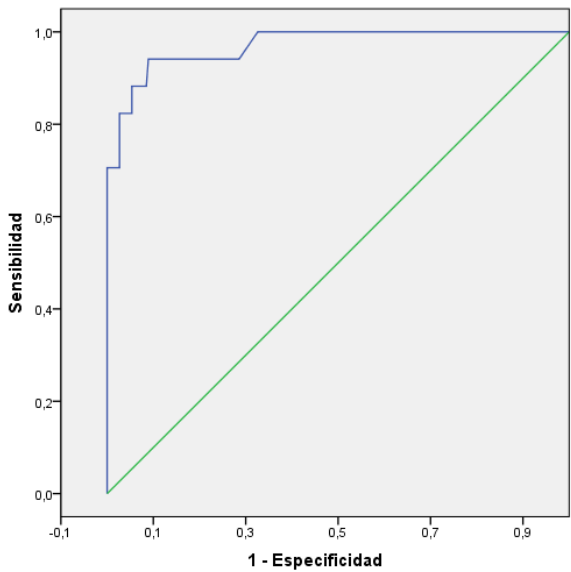
**Tabla 16. Áreas bajo la curva ROC de los parámetros analíticos incluidos en las escalas con intervalo de confianza al 95%.**

Leucocitos en sangre periférica	<b>0,7</b> (0,55-0,85)
Neutrófilos en sangre periférica	<b>0,6</b> (0,4-0,8)
% Cayados en sangre periférica	<b>0,87</b> (0,73-1)
Índice cayados/pmn	<b>0,87</b> (0,73-1)
Leucocitos en LCR	<b>0,91</b> (0,83-0,98)
Neutrófilos en LCR	<b>0,94</b> (0,9-0,99)
Porcentaje de neutrófilos en LCR	<b>0,92</b> (0,86-0,99)
Proteínas en LCR	<b>0,96</b> (0,9-1)
Glucosa en LCR	<b>0,85</b> (0,74-0,96)
Proteína C-reactiva	<b>0,97</b> (0,94-1)
PCT	<b>0,97</b> (0,91-1)

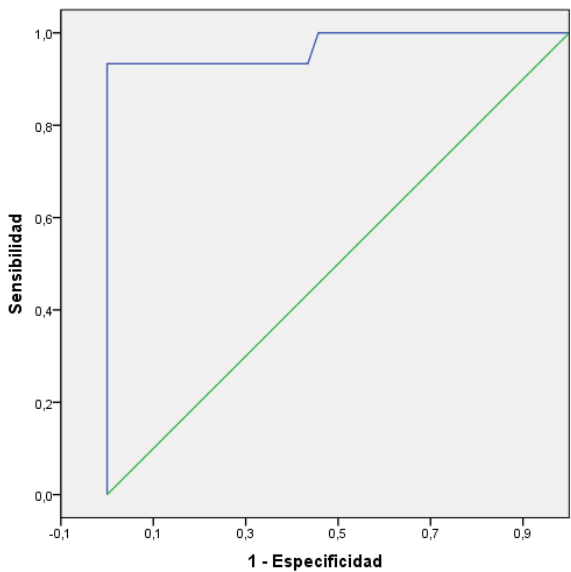
## **Valor diagnóstico de los reactantes de fase aguda en sangre periférica**

- Proteína C-reactiva (figura 17). Obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,97 (0,94-1); el mejor punto de corte en nuestra muestra fue 5 mg/dL que obtuvo una sensibilidad de 88% (IC 95% 70-100) y una especificidad de 95%(IC 95% 91,5-98). Por lo tanto el VPN de la proteína C-reactiva sería de 99% (IC 95% 97,6-100) con un VPP de 55,6% (IC 95% 35-76).
- Procalcitonina (figura 18). Tuvo un área bajo la curva de 0,97 (IC95% 0,91-1) situándose el mejor punto de corte en 3 ng/dL con una sensibilidad de 93,3% (IC 95% 77,4-100) y una especificidad de 100% (IC 95% 99,7-100). Por lo tanto el valor predictivo negativo de la PCT sería de 99,4% (IC 95% 98-100) con un valor predictivo positivo de 100% (IC 95% 96,4-100). En la tabla 17 se comparan sensibilidad, especificidad, valores predictivos y likelihood ratio para diferentes valores de PCT y proteína C-reactiva (los hallados como mejores en esta muestra y los que se usan de forma más frecuente en la práctica clínica).

**Figura 17. Curva ROC de la proteína C-reactiva.**

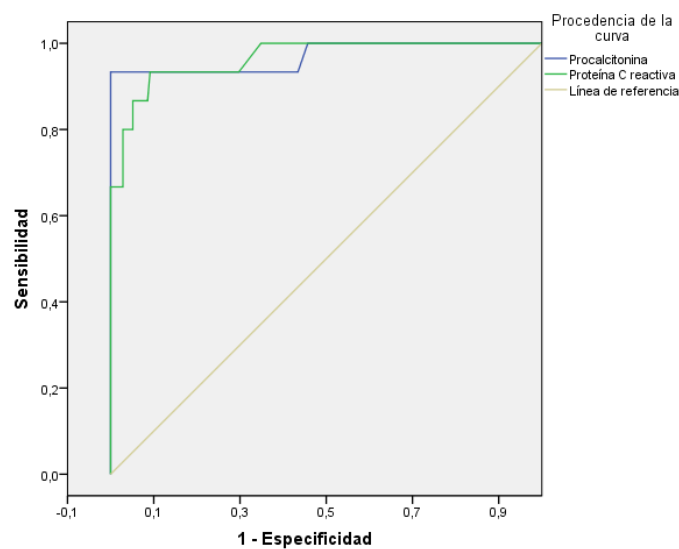


**Figura 18. Curva ROC de la PCT.**





**Figura 19. Comparación curvas ROC de proteína C-reactiva y PCT.**



**Tabla 17. Comparación diferentes puntos de corte de PCT y Proteína C-reactiva.**

Valores de PCT y Proteína C-reactiva	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo (%)		Likelihood ratio	
			+	-	+	-
<b>PCT ≥ 0,5 ng/mL</b>	<b>93,3</b> (77,4-100)	<b>92</b> (87,7-96,3)	<b>50</b> (29,7-70,3)	<b>99,4</b> (97,9-100)	<b>11,7</b> (6,9-19,6)	<b>0,07</b> (0,01-0,48)
<b>PCT ≥ 1 ng/mL</b>	<b>93,3</b> (77,4-100)	<b>98,3</b> (96,1-100)	<b>82,4</b> (61,3-100)	<b>99,4</b> (98-100)	<b>54,4</b> (17,6-168,5)	<b>0,07</b> (0,01-0,45)
<b>PCT ≥ 3 ng/mL</b>	<b>93,3</b> (77,4-100)	<b>100</b> (99,7-100)	<b>100</b> (96,4-100)	<b>99,4</b> (98-100)	-	<b>0,07</b> (0,01-0,44)
<b>Proteína C-reactiva ≥ 2mg/dL</b>	<b>94,1</b> (80-100)	<b>78</b> (79,5-83,8)	<b>24,6</b> (13,4-35,9)	<b>99,4</b> (98-100)	<b>4,3</b> (3,3-5,7)	<b>0,08</b> (0,01-0,5)
<b>Proteína C-reactiva ≥ 4 mg/dL</b>	<b>88,2</b> (70-100)	<b>92</b> (88,2-95,8)	<b>45,5</b> (27-64)	<b>99,1</b> (97,5-100)	<b>11</b> (6,8-17,7)	<b>0,13</b> (0,03-0,47)
<b>Proteína C-reactiva ≥ 5 mg/dL</b>	<b>88,2</b> (70-100)	<b>94,6</b> (91,5-97,4)	<b>55,6</b> (35-76,1)	<b>99,1</b> (97,5-100)	<b>16,5</b> (9,3-29,3)	<b>0,12</b> (0,03-0,46)

## *DISCUSIÓN*



## DISCUSIÓN

Desde que Nigrovic et al. describieron el BMS<sup>3</sup>, se han publicado varios estudios<sup>4-10</sup> y un metaanálisis<sup>59</sup> intentando validar su rendimiento en el diagnóstico de meningitis bacteriana en los niños. El presente estudio intenta evaluar el BMS de forma prospectiva en nuestra población y comparar su rendimiento con la EB y EBM, dos herramientas ampliamente utilizadas en nuestro medio. Además se ha diseñado otra escala basada en el BMS pero añadiendo como parámetro la PCT. El papel de la PCT sólo se usa en esta propuesta en el caso de que los neutrófilos en sangre periférica sean más de 10.000/mm<sup>3</sup> que significa un punto en el BMS y por tanto indicación de antibioterapia; en esta variante si la PCT fuera menor de 0,5 ng/mL no estaría indicado el tratamiento antibiótico. La razón de esta propuesta es que el número de neutrófilos en sangre periférica mayor de 10.000/mm<sup>3</sup> es el parámetro que de forma individual menos específico del BMS y el objetivo al añadir la PCT es precisamente aumentar la especificidad de esta escala sin perder sensibilidad. La elección de 0,5 ng/mL como punto de corte se realizó revisando la bibliografía<sup>44-46</sup>.

La sensibilidad (94,1%) del BMS es similar a las descritas en otras series publicadas anteriormente y mejor que los valores alcanzados por la EB (EB > 4 puntos, sensibilidad 76,5%). Un paciente de 5 meses con meningitis meningocócica no es diagnosticado adecuadamente por el BMS mientras que la EB no identifica cuatro lactantes con meningitis bacteriana, 2 con regular estado general y uno menor de 2 meses. Nigrovic et al.<sup>4</sup> recomiendan aplicar el BMS a niños mayores de 2 meses, con más de 10 leucocitos en líquido cefalorraquídeo, buen estado general y sin púrpura; si se aplica la EB con estos mismos criterios, la sensibilidad de ambas escalas sería similar -no se diagnosticaría correctamente sólo al lactante de 5 meses con meningitis meningocócica – pero con mejor especificidad para la EB lo que permitiría obviar más tratamientos antibióticos innecesarios. Sin embargo, en la práctica podría no ser así ya que la aplicación de la EB es menos objetiva que la del BMS y deja a criterio del médico el tratamiento de los niños que tengan entre 3 y 4 puntos.

La EBM mejora la sensibilidad de la EB con un 83,3% manteniendo buenos valores de especificidad (98%). La mejoría en la sensibilidad se debe a que se identifican correctamente dos de los lactantes que con la EB obtenían dos puntos: un lactante menor de dos meses y otro de cinco que presentaba regular estado general. La EBM sigue sin identificar correctamente al lactante de 5 meses con meningitis meningocócica y a un paciente de 53 días de vida. Si sólo se aplicara a mayores de dos meses como proponen algunos autores<sup>4</sup> no diagnosticaría únicamente un paciente con meningitis bacteriana, mejorando la sensibilidad y manteniendo su especificidad.

La escala propuesta en este trabajo, el BMS asociado a la PCT, obtiene una sensibilidad de 88,2% siendo por tanto menor que la del BMS sin procalcitonina (94,1%). El caso que se escapa a la indicación de antibioterapia es el lactante de 53 días de vida con una meningitis por *K. pneumoniae* ya que tiene 12.000 neutrófilos en sangre periférica con una PCT de 0,14 ng/mL. Por tanto si se aplicara sólo a lactantes mayores de dos meses su sensibilidad sería de 94,1% como en el caso del BMS. Añadir la procalcitonina aumenta la especificidad hasta un 81,7% y, por tanto, evitaría tratar más pacientes con meningitis vírica que el BMS.

Al analizar una prueba diagnóstica para una enfermedad se deben tener en cuenta los valores de likelihood ratios que obtiene, es decir, cuántas veces es más frecuente ese hallazgo en la enfermedad con respecto a los sanos. Por tanto si el valor es de 1, esa prueba no sirve para distinguir un enfermo de un sano. Según el valor de likelihood ratio positivo y negativo las pruebas diagnósticas se pueden dividir en malas, regulares, buenas y excelentes. Para los valores que alcanzan las escalas analizadas que se pueden ver en la tabla 7 el BMS y el BMS asociado a la PCT se clasificarían como buenas para descartar meningitis bacteriana por estar sus likelihood ratio negativas entre 0,1 y 0,16; en el caso de la EB y la EBM se clasificarían como pruebas regulares porque sus likelihood ratio negativos están entre 0,16 y 0,33. Para los valores de likelihood ratio positivos la EB y la EBM son pruebas excelentes (likelihood ratio superior a 10), el BMS con PCT es una prueba regular (likelihood ratio positivo entre 3 y 7) y el BMS (likelihood ratio positivo inferior a 3) es un mal test para confirmar meningitis bacteriana.

Además de los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y likelihood ratio para valorar la aplicación clínica de las escalas es muy interesante hablar de probabilidades post test con diferentes valores de prevalencia de la enfermedad. El rendimiento de las escalas depende de la prevalencia de meningitis bacteriana y lo que vale para los países desarrollados no es aplicable en los que están en vías de desarrollo. Para la comparación de las cuatro escalas estudiadas se calcularon estas probabilidades con valores de prevalencia entre 5 y 10% como se puede ver en la tabla 18. Se ha escogido este rango de prevalencias por ser las que se estiman actualmente en nuestro medio para meningitis bacterianas en niños (probablemente más cerca del 5% que del 10%). Esto permite al clínico aplicar a su realidad diaria el significado de los resultados de estas pruebas.



**Tabla 18. Probabilidades post test con diferentes prevalencias de enfermedad.**

Prevalencia	BMS		BMS + PCT	
	Probabilidad post test +	Probabilidad post test -	Probabilidad post test +	Probabilidad post test -
5%	8,7%	0,6%	20,2%	0,7%
7%	11,9%	0,9%	26,6%	1%
10%	16,7%	1,3%	34,8%	1,5%

Prevalencia	EB		EBM	
	Probabilidad post test +	Probabilidad post test -	Probabilidad post test +	Probabilidad post test -
5%	89%	1,2%	68,2%	0,9%
7%	92%	1,7%	75,5%	1,3%
10%	94,4%	2,6%	82%	1,9%

En una enfermedad como la meningitis interesa que la probabilidad post test negativa sea lo más baja posible, ya que su significado son los casos de meningitis bacterianas que se clasificarían como probablemente asépticas con la escala sin tener indicación de tratamiento antibiótico. Valores inferiores al 1% serían los ideales. Cuanto mayor es la prevalencia de la enfermedad la probabilidad post test tanto positivo como negativo aumenta. En las escalas que se han estudiado los mejores valores post test negativo son para el BMS y el BMS asociado a la PCT con mejor probabilidad post test positivo en el caso de ésta última. Así si un clínico tiene que decidir la indicación de antibioterapia para un niño con pleocitosis de LCR en una población en que la prevalencia sea del 7% sabría que si tiene 0 puntos en el BMS la probabilidad de que finalmente tuviera una meningitis bacteriana sería del 0,9% y si no tuviera indicación de antibioterapia en el BMS con PCT la probabilidad de meningitis bacteriana sería del 1%. De todas formas las probabilidades post test negativo de las todas escalas comparadas son buenas, por debajo del 2%: es decir que las cuatro son herramientas útiles para descartar una meningitis bacteriana. En cuanto a la probabilidad post test positivo, la EB y EBM son las que tienen mejores valores, por encima de 65% en todas las prevalencias de enfermedad, es decir que más del 65% de los casos clasificados como probablemente bacterianas lo serían en el diagnóstico final o dicho de otro manera: menos del 35% de los pacientes con meningitis asépticas recibirían tratamiento de forma innecesaria. No sucede lo mismo con el BMS y el BMS asociado a la PCT con probabilidades post test positivo inferiores al 40%: más del 60% de los niños con indicación de tratamiento antibiótico tendrían una meningitis aséptica.

Como ya se ha comentado no sólo es importante en una escala o prueba la capacidad estadística que tenga para diagnosticar sino también lo sencilla que sea su aplicación en la práctica clínica, más en un ámbito de trabajo como el de los Servicios de Urgencias. Modelos de predicción de meningitis como el de Spanos<sup>49</sup>, Hoen<sup>50</sup> o Bonsu<sup>54</sup> que incluyen ecuaciones logarítmicas para su cálculo son métodos diagnósticos con problemas de aplicación clínica por su dificultad en tiempo. A esto se debió el cambio en su modelo que propuso Bonsu<sup>55</sup> posteriormente. Todas las escalas cuya utilidad se ha comparado en el presente estudio son sencillas de aplicar en este sentido. Valorando también el uso clínico de las escalas hay que destacar que los parámetros que utilicen deberían ser fácilmente accesibles en cualquier Servicio de Urgencias. En el presente trabajo se debe destacar que por el acceso a determinadas pruebas en los diferentes hospitales participantes no se han podido aplicar todas las escalas a toda la muestra. Esto no sólo conlleva un problema a la hora de interpretar los datos ya que las escalas no se han podido comparar en muestras iguales sino que al mismo tiempo pone de relieve la dificultad de usar las mismas en diferentes centros. La EBM es la que se puede aplicar a menos casos: sólo el 65% de las 244 meningitis totales. El parámetro analítico que más falta en este sentido es el porcentaje de cayados en sangre periférica. También la PCT en el caso de la variante que se propone del BMS es un problema ya que sólo se pudo aplicar al 72% de los casos.

Al realizar el análisis por regresión logística de los parámetros incluidos en cada escala se observó que en el BMS el único factor de riesgo independiente fue la proteinorraquia superior a 80 mg/dL en LCR; esto contrasta con los datos de esta escala en la población sobre la que se diseñó en que todos los parámetros incluidos eran factores de riesgo independientes para meningitis bacteriana en la regresión logística ( $p < 0,05$ ). Este dato pone de relieve la importancia de la validación externa de las escalas diagnósticas.

Además de la utilidad de las escalas diagnósticas se ha querido estudiar el comportamiento de los parámetros incluidos en ellas de forma independiente; añadiendo en los parámetros biológicos el ácido láctico en LCR que aunque no esté en ninguna escala hay datos que lo avalan como un buen marcador de meningitis bacteriana<sup>60</sup>.

De los datos clínicos presentes en las escalas ninguno de ellos parece útil en el diagnóstico diferencial de meningitis dada su escasa sensibilidad para detectar meningitis bacteriana aunque sí son muy específicos. De todos ellos, en esta muestra destaca la temperatura máxima que es mayor en las meningitis de etiología bacteriana siendo esta diferencia estadísticamente significativa. El valor de sensibilidad para diagnosticar una meningitis bacteriana para una temperatura superior a 39,5°C alcanza el 50%, la mayor de todos los parámetros clínicos. Sin embargo, hay que recordar que la afectación del estado general es uno de los mejores marcadores para sospechar meningitis bacteriana y su presencia hace que deba iniciarse antibioterapia empírica. Las escalas diagnósticas sólo deberían utilizarse en niños con buen estado general.

La proteinorraquia es uno de los parámetros más frecuentemente utilizados para el diagnóstico diferencial de las meningitis. En esta muestra obtiene un área bajo la curva ROC excelente de 0,96 (IC 95% 0,9-1). Revisando las numerosas escalas diagnósticas en la literatura se puede comprobar que estos datos coinciden con los publicados por otros autores. Se encuentra en la escala de Boyer<sup>1</sup>, así como en su revisión posterior del año 2001<sup>2</sup> con los mismos puntos de corte. Forma parte también de las ecuaciones de los modelos de Hoen<sup>50</sup> y de Bonsu (2004)<sup>54</sup>, así como del BMS<sup>3</sup>. Chavanet et al.<sup>56</sup> establece el punto óptimo de corte en 120 mg/dl (3 puntos) para el cual la sensibilidad es de 100% y la especificidad de 98%: el área bajo la curva ROC fue de 0,92 en el trabajo de este autor. Incluida también en la escala de Bonsu por suma de parámetros (2008)<sup>55</sup> se establece el punto de corte en 100mg/dl con sensibilidad de 84% y especificidad de 93%. En el Meningitest

propuesto por Dubos et al.<sup>57</sup> el umbral establecido es 50 mg/dl sumando un punto en la escala. En el análisis de esta muestra por regresión logística de las distintas escalas este parámetro aparece como factor de riesgo independiente ( $p < 0,05$ ) en la escala de Boyer y en el BMS con o sin PCT.

La glucorraquia de forma independiente, su relación con la glucemia en sangre periférica o sólo ésta última también están incluidas en múltiples escalas y modelos de predicción de meningitis bacterianas. En la escala de Boyer y en la EBM tiene dos puntos de corte: entre 20 y 35 mg/dL suma un punto y si es inferior a 20 dos. En este estudio la curva ROC obtenida es de 0,85 (IC 95% 0,74-0,96) destacando su alta especificidad (100%) con valores de sensibilidad que no alcanzan el 50%. Es quizá por esta escasa sensibilidad que no esté incluida en tantos modelos para diagnóstico de meningitis. Spanos et al.<sup>49</sup> sí incluyen en su ecuación predictiva el cociente glucorraquia/glucemia y en la escala de Chavanet<sup>56</sup> el que sea inferior a 0,3 significa 3 puntos. En el modelo de Hoen<sup>50</sup> la ecuación incluye sólo la glucosa en sangre. El principal problema de utilizar el cociente glucorraquia/glucemia en el diagnóstico de meningitis es la difícil aplicación práctica que tiene ya que supone conseguir una muestra de sangre y LCR simultáneas.

El ácido láctico en LCR es un buen marcador de meningitis bacteriana de forma individual con una curva ROC que puede llegar a 0,98 según un metaanálisis<sup>60</sup> y comparándolo con otros parámetros más frecuentemente utilizados como la proteinorraquia, la glucorraquia o el cociente glucorraquia/glucemia superior a ellos. En esta muestra la curva ROC también es excelente con un área de 0,99 (IC 95% 0,96-1) siendo el mejor de punto de corte 27 mg/dL (3 mmol/L) con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 92,9%. En unos de los estudios que validan el BMS<sup>10</sup> analizan también el valor del lactato para el diagnóstico poniendo el límite en 3 mmol/L a partir del cual estaría indicado el tratamiento antibiótico obteniendo una sensibilidad de 95% y especificidad de 93%; lo combinan con el BMS de dos formas: siendo un parámetro más del mismo (suma un punto) obtiene valores de sensibilidad

y especificidad muy similares al BMS solo. La segunda manera de combinarlo con el BMS es por pasos: inicialmente se calcula la escala y en aquellas meningitis con uno o más puntos en el BMS la indicación de tratamiento antibiótico dependería de si el ácido láctico en LCR fuera mayor o menor a 3 mmol/L, de esta manera se perdía sensibilidad (95%) pero aumentaba mucho su especificidad pasando de 53% a 95%. También De Cawder et al.<sup>42</sup> destacaron el valor diagnóstico de este parámetro con el mismo punto de corte (3 mmol/L) pero no lo incluyeron en su modelo porque no tenían el dato de todos sus pacientes.

El número de leucocitos en líquido cefalorraquídeo es estudiado en la mayoría de los trabajos que tratan de diseñar una escala de diagnóstico diferencial de meningitis: su inclusión final en las mismas así como los puntos de corte utilizados son diferentes. La curva ROC obtenida en este estudio fue de 0,9 (IC 95% 0,83-0,98) con una sensibilidad que no supera el 60% para los dos puntos de corte que utiliza la EB, con buenos valores de especificidad (mayores del 95%). Spanos et al.<sup>49</sup> observaron en su muestra que tener  $2.000/\text{mm}^3$  tenía una fuerte asociación con meningitis bacteriana; también Hoen et al.<sup>50</sup> encontraron que los valores son mayores en las meningitis bacterianas que las víricas. Sin embargo, tras la regresión logística utilizada para establecer sus modelos no incluyen este parámetro en su ecuación. En contraste con las dos anteriores Freedman et al.<sup>52</sup> propusieron en su modelo utilizar sólo este parámetro para determinar la actitud ante un paciente con pleocitosis de LCR (siempre que no haya ninguna alteración bioquímica del mismo) con un punto de corte en  $30/\text{mm}^3$  para el que obtiene una sensibilidad de 75% con especificidad de 93%. Bonsu et al.<sup>55</sup>, en su escala por puntos, establecieron un umbral de  $600/\text{mm}^3$  para sumar un punto. En su muestra la sensibilidad para detectar meningitis bacteriana para este valor fue de 63% con especificidad de 93%. Chavanet et al.<sup>56</sup> pusieron el punto de corte en  $1.800/\text{mm}^3$  presentado este parámetro en la muestra que utilizó para elaborarla un área bajo la curva ROC de 0,75 con una sensibilidad de 84% y

especificidad de 95%. Otro trabajo que sólo valoró de forma retrospectiva la utilidad de los leucocitos en LCR (n= 295 con un 10,5% de meningitis bacterianas) establece el punto de corte óptimo en 321 leucocitos/mm<sup>3</sup> con una sensibilidad de 80,6% y especificidad de 81,4%. El área bajo la curva ROC para los leucocitos en LCR es de 0,84<sup>61</sup>. Este parámetro como se puede deducir es difícil de utilizar en el diagnóstico de meningitis bacterianas ya que en casi todos los estudios el punto de corte con mejor sensibilidad es llamativamente bajo perdiendo en exceso especificidad.

Más importante que el número de leucocitos en el manejo de las meningitis es el porcentaje o el valor absoluto de neutrófilos. En la EB se incluye el porcentaje asumiendo 1 punto si el porcentaje es superior a 60%. En la revisión de la escala por Pérez et al.<sup>2</sup> la puntuación que recibe este porcentaje depende de la edad del niño: en menores de dos años superar este umbral supone dos puntos y en mayores de esta edad un punto. Tanto el modelo de Spanos<sup>49</sup>, el de Hoen<sup>50</sup> como el de Bonsu (2004)<sup>54</sup> tienen en sus ecuaciones el número absoluto de neutrófilos en LCR. Negrini et al.<sup>29</sup> analizaron el valor del porcentaje de neutrófilos en LCR en meningitis durante los meses de abril a octubre (pico estacional de enterovirus) en un hospital de EEUU entre los años 1992-1997. Se trató de un estudio retrospectivo con una muestra de 158 pacientes (138 asépticas) encontrando una sensibilidad para diagnosticar meningitis bacteriana para un porcentaje mayor del 50% de neutrófilos en LCR del 57% con una especificidad del 10% (el VPP sería de 19%). El área bajo su curva ROC fue de 0,74; el VPP para meningitis bacteriana de un porcentaje mayor de 90% tampoco mejora mucho siendo de 25%. También estudiaron el cambio en el predominio de neutrófilos según el tiempo de evolución de la clínica en las meningitis asépticas encontrando neutrofilia tras 24 horas en la mitad de su muestra manteniéndose a las 48 horas en algunos casos. Estos datos difieren de la teoría clásica del predominio linfocítico en las meningitis víricas así como de que el predominio de neutrófilos sólo se producía en las primeras horas. En el BMS el límite para

el número absoluto de neutrófilos en LCR es de  $1.000/\text{mm}^3$  significando esto un punto en la escala. Chavanet<sup>56</sup> utiliza el porcentaje de neutrófilos con un umbral de 80% que significan 3 puntos en la escala si se supera. El área bajo la curva ROC es de 0,94 con sensibilidad de 80% y especificidad de 97%. Bonsu et al. en su escala de ítems (2008)<sup>55</sup> incluyen el porcentaje de neutrófilos con punto de corte en 75%: en su muestra la sensibilidad fue de 74% y la especificidad de 83%. En el presente trabajo el porcentaje de neutrófilos en LCR obtuvo una curva ROC de 0,92 (IC 95% 0,86-0,99) con una sensibilidad muy buena para el punto de corte de 60% (94%) y una especificidad de 67%. Otro dato a favor de este parámetro biológico en el diagnóstico diferencial de las meningitis es que en el análisis por regresión logística de la EB el tener más de 60% de neutrófilos es uno de los factores de riesgo independientes para tener meningitis bacteriana. En el BMS<sup>3</sup> el parámetro incluido no es el porcentaje de neutrófilos en LCR sino su número absoluto. El área bajo la curva ROC que se obtuvo en esta muestra es algo mejor que la del porcentaje con 0,94 (IC 95% 0,9-0,99) sin embargo, la sensibilidad es mucho menor para el punto de corte que utiliza el BMS con 53% y una especificidad excelente de 98,2%. En cuanto al tipo de células en LCR también ha sido estudiado el valor de los cayados en el mismo sin haberse encontrado que se asocien con meningitis bacteriana más que con las de etiología vírica<sup>62</sup>.

El número de leucocitos en sangre periférica está incluido en la escala de Boyer<sup>1</sup> y en su modificación posterior<sup>2</sup> con un punto de corte de  $15.000/\text{mm}^3$ , a partir del cual se suma un punto. También se encuentra en la ecuación para calcular la probabilidad de meningitis bacteriana en el modelo de Hoen<sup>50</sup>. Forma parte de la escala por puntos de Bonsu<sup>55</sup> sumando un punto si supera los  $17.000/\text{mm}^3$  presentado en su trabajo para validación una sensibilidad de 63% y una especificidad de 93%. Chavanet et al.<sup>56</sup> no incluyeron el número de leucocitos en su modelo para la edad pediátrica por su escasa utilidad pero sí aparece en su escala para adultos. En el presente



trabajo el área bajo la curva ROC es de 0,7 (IC 95% 0,6-0,9) con una sensibilidad de 53% para diagnosticar meningitis bacteriana y especificidad de 71%; es por tanto un marcador poco sensible para una enfermedad grave. Además del número absoluto de leucocitos también se incluyen parámetros que valoran la desviación izquierda como el número de neutrófilos y el de cayados. El porcentaje de cayados así como la relación de su número absoluto con el de neutrófilos se añade a la escala de Boyer en la modificación de Pérez et al.<sup>2</sup> El porcentaje de cayados tiene dos puntos de corte en dicha escala: a partir de 6% suma un punto y a partir de 14% dos puntos. En esta muestra de pacientes el área bajo la curva fue de 0,87 (IC 95% 0,73-1); de los dos puntos de corte de esta escala el más útil en este trabajo fue el de 6% con una sensibilidad de 75% y una buena especificidad de casi el 93%; el 14% pierde mucha sensibilidad cayendo por debajo del 50%. El índice cayados/neutrófilos puntúa con un sólo punto a partir de 0,12. Este último parámetro también lo utiliza Bonsu<sup>55</sup> en su escala valiendo un punto si se supera 0,1. En esta muestra este parámetro obtuvo 0,87 (IC 95% 0,73-1) de área bajo la curva ROC con una sensibilidad relativamente baja para 0,12 de punto de corte teniendo por el contrario una especificidad muy alta superando el 95%. Por último el BMS<sup>3</sup> utiliza los neutrófilos en sangre periférica asumiendo un punto si estos son superiores a 10.000/mm<sup>3</sup>, este parámetro desaparece en el Meningitest de Dubos<sup>57</sup> que se diseña como una mejora del BMS; los datos de este trabajo apoyan la propuesta de este último autor ya que el área bajo su curva ROC es de 0,6 (IC 95% 0,4-0,6); incluye este intervalo de confianza el 0,5 lo que significaría que utilizar este parámetro para diagnosticar una meningitis bacteriana podría ser como decidirlo al azar.

El único parámetro de laboratorio que no se ha comentado además de los reactantes de fase aguda de cuyo papel se hablará a continuación es la tinción Gram en LCR. Utilizado en el BMS<sup>3</sup> con una puntuación en caso de visualizar germen de dos puntos no se incluye en ninguna otra escala. Es controvertido utilizar esta prueba como una más en el manejo de esta enfermedad ya que, al margen de poder tener falsos positivos o negativos, es evidente que para un clínico el hecho de que se visualice un germen en LCR indicaría de forma inmediata la antibioterapia empírica y es un hecho que muchas de las escalas comentadas previamente no la aplican a pacientes con una tinción Gram en que se visualizan gérmenes<sup>49-51</sup>.

La proteína C-reactiva y la procalcitonina, los reactantes de fase aguda más empleados y que han demostrado un mayor rendimiento en el diagnóstico de las infecciones bacterianas invasoras en pediatría no están incluidas en muchas escalas para el manejo de meningitis. Es difícil pensar que cualquier pediatra que atiende a un niño con esta enfermedad no tenga en cuenta el valor de estos reactantes para decidir la manera de tratar al paciente. De hecho, el área bajo la curva de ambos parámetros (0,97) es superior a la de cualquiera de los valores de laboratorio evaluados en del BMS o la EB (Tabla 7).

La sensibilidad de la procalcitonina, aplicando un punto de corte de 2 ng/mL (sensibilidad: PCT 93,3%; BMS 94,1%), es tan buena como la del BMS, con una especificidad mucho mejor (BMS 49,1%; PCT 92%) que permitiría disminuir un importante número de tratamientos antibióticos innecesarios, sin aumentar el riesgo de no identificar adecuadamente pacientes con meningitis bacteriana, como lo demuestra un likelihood ratio negativo incluso menor (BMS 0,12; PCT 0,07) y una probabilidad post test negativa también menor (BMS 0,9%; PCT 0,52%).

Es más, esta serie confirma los resultados de un trabajo previo de Dubos<sup>46</sup> en que la procalcitonina y las proteínas del líquido cefalorraquídeo son los mejores factores de riesgo independientes de padecer meningitis bacteriana.

Aplicando tanto las escalas como los reactantes de fase aguda una meningitis bacteriana no tendría indicación de antibioterapia: se trata del lactante de 53 días de vida con meningitis por *K. pneumoniae*. Los lactantes, además de ser el grupo con mayor prevalencia de meningitis bacteriana, tienen mayor riesgo de que no sean identificados adecuadamente por los modelos de manejo de meningitis. De hecho, Nigrovic et al.<sup>63</sup>, recomiendan ingresar con antibiótico intravenoso a todos los lactantes menores de 2 meses y aplicar el BMS sólo a partir de esta edad. No hay que olvidar que tanto las escalas como las pruebas de laboratorio deben ayudar al clínico a decidir, pero no deben sustituir de forma absoluta su criterio y que el objetivo principal es identificar niños con riesgo muy bajo de padecer una meningitis bacteriana que pueden ser atendidos sin antibiótico y sin ingreso.

En la práctica clínica y en una situación epidemiológica similar a la de esta serie (7% de meningitis bacteriana), cuando el médico se enfrenta a un niño con buen estado general y pleocitosis (más de 10 leucocitos/mm<sup>3</sup>) cualquiera de los dos reactantes de fase aguda, proteína C-reactiva y procalcitonina, son herramientas diagnósticas mejores y más seguras que el BMS, la EB, EBM y el BMS asociado a la PCT para seleccionar pacientes con bajo riesgo de padecer una meningitis bacteriana que pueden ser dados de alta sin tratamiento antibiótico.

La PCT es la que mejor rendimiento tiene, un likelihood ratio negativo de 0,07 y un likelihood ratio positivo de 163, para un valor de 2 ng/mL, la sitúa en el grupo de las pruebas excelentes (likelihood ratio negativo  $< 0,1$  y likelihood ratio positivo  $> 10$ ) tanto para descartar como para diagnosticar una infección bacteriana en los niños con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. Su aplicación evitaría un mayor número de tratamientos antibióticos innecesarios sin aumentar el riesgo de no identificar más pacientes con meningitis bacteriana. Es un reactante que se eleva de forma más precoz que la proteína C-reactiva: una ventaja ya que los pacientes consultan con pocas horas de evolución del cuadro clínico.

Dado el tiempo de evolución con que los pacientes consultan en los Servicios de Urgencias es importante que las herramientas utilizadas para el diagnóstico de meningitis se alteren lo más precozmente posible en la evolución de la enfermedad. En este sentido, la procalcitonina probablemente sea el parámetro más sensible, específico y precoz, dada su utilidad para detectar infecciones bacterianas invasivas en cuadros de menos de 8 horas de evolución<sup>36</sup>. Sin embargo, en el presente trabajo no se ha podido comparar la utilidad de los reactantes de fase aguda en cuadros de menos de 8 horas de evolución por el escaso número de casos de la muestra que cumplían este criterio de tiempo.

Sobre el momento de consulta de los pacientes cabe destacar que en las meningitis bacterianas sea mayor que en las asépticas, con una mediana de 24 horas frente a 12. Es probable que esta diferencia se deba a la edad de las meningitis bacterianas, que fue mucho menor, con una mediana de 8 meses frente a los 4 años de las asépticas. La clínica de las meningitis en los lactantes es más inespecífica que en los niños mayores por lo que la sospecha del médico que atiende al paciente también puede ser más tardía. No se han recogido datos sobre consultas previas al momento del diagnóstico de los pacientes. Desde este punto de vista, es importante destacar el papel de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico de infecciones bacterianas invasivas en los lactantes que consultan por fiebre. Un resultado alterado tanto de la proteína C-reactiva como de la PCT (sobre todo si la evolución es menor de 8 horas) debe hacer sospechar una infección bacteriana invasora, incluida la meningitis, aún en ausencia de síntomas típicos u otras alteraciones analíticas.

Uno de los objetivos secundarios del presente trabajo fue estudiar la etiología de las meningitis en nuestro medio. En esta muestra de pacientes el porcentaje de meningitis bacteriana (7%) es similar al que se describe actualmente en los países industrializados, constatando a su vez la desaparición de meningitis por *H. influenzae* b por la implantación de la vacuna universal a finales de la última década del siglo pasado<sup>27</sup>.

La propuesta de la presente investigación como protocolo de actuación ante una meningitis usando únicamente los reactantes de fase aguda es:

- Pacientes menores de dos meses y pacientes mayores de esa edad con afectación del estado general, púrpura o convulsiones deben ingresar con tratamiento antibiótico intravenoso a la espera de resultados microbiológicos.
- Pacientes mayores de dos meses con buen estado general:
  - Si el valor de la PCT es mayor de 2 ng/dL o el de la proteína C-reactiva es mayor de 4 mg/dL se indica el ingreso hospitalario con tratamiento antibiótico intravenoso.
  - Si el valor de PCT es inferior a 2 ng/dL o el de la proteína C-reactiva es menor de 4 mg/dL:
    - Indicación de ingreso en observación en menores de 12 meses.
    - En pacientes mayores de 12 meses podría optarse por observación en domicilio o en el Servicio de Urgencias; esto último en el caso de que el cuadro clínico tuviera menos de 12 horas de evolución en el momento de la consulta valorando repetir la determinación de reactantes de fase aguda antes del alta.

Se necesitarían más estudios para validar este modelo de actuación.

## *CONCLUSIONES*





## CONCLUSIONES

1. Todas las escalas estudiadas (Bacterial Meningitis Score, escala de Boyer, Bacterial Meningitis Score asociado a PCT y escala de Boyer modificada) son útiles en el diagnóstico diferencial de la etiología de las meningitis en los Servicios de Urgencias en nuestro medio cuando se aplican a niños mayores de dos meses con buen estado general, presentando diferencias sobre todo en la especificidad.
2. La mejor sensibilidad la obtiene el Bacterial Meningitis Score con un 94,1% y la más baja la Escala de Boyer con un 76,5%. Aplicadas sólo a pacientes mayores de dos meses de vida y con buen estado general la sensibilidad de todas las escalas se encuentra entre el 91,7% y el 94,1%.
3. El Bacterial Meningitis Score fue la escala con la especificidad más baja (49,1%); por tanto utilizándola se tratarían con antibiótico muchas meningitis de etiología vírica de forma innecesaria. La escala más específica de las valoradas fue la escala de Boyer (99,5%).
4. Las escalas de diagnóstico diferencial de las meningitis deberían aplicarse a los lactantes mayores dos meses de vida. Dos de los cuatro casos de meningitis bacterianas que no tenían indicación de tratamiento antibiótico con alguna de las escalas valoradas fueron menores de esa edad.



5. La proteinorraquia y el ácido láctico son los mejores parámetros analíticos del LCR para el diagnóstico diferencial de las meningitis. Sus áreas bajo la curva ROC fueron de 0,96 y de 0,99 respectivamente.
6. La proteína C-reactiva y la procalcitonina, con áreas bajo la curva de 0,97 en ambos casos, son los parámetros biológicos en sangre periférica más útiles para detectar una meningitis bacteriana.
7. Los reactantes de fase aguda son igual o más sensibles, más específicos y sencillos de aplicar que las escalas para el diagnóstico diferencial de las meningitis en urgencias.
8. La procalcitonina es la que mejor rendimiento tiene, con un likelihood ratio negativo de 0,07 y un likelihood ratio positivo de 163, para un valor de 2 ng/ml, la sitúa en el grupo de las pruebas excelentes (likelihood ratio negativo  $< 0,1$  y likelihood ratio positivo  $> 10$ ) tanto para descartar como para diagnosticar una infección bacteriana en los niños con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.
9. La etiología de las meningitis en nuestra población en el momento actual es fundamentalmente vírica. En la muestra analizada en este trabajo la prevalencia de meningitis bacteriana fue del 7%.



# *RESUMEN*



## RESUMEN

### Antecedentes

La meningitis aguda es una inflamación de las membranas que envuelven el cerebro y la médula espinal producida, en la mayoría de las ocasiones, por un agente infeccioso (virus y bacterias principalmente). Las infecciones víricas se resuelven espontáneamente, sin embargo, las bacterianas asocian una elevada morbilidad (hipoacusia, déficits motores y trastornos del aprendizaje) y pueden poner en riesgo la vida del paciente. Uno de los factores pronósticos clave en una meningitis bacteriana es el inicio precoz del tratamiento antibiótico, por este motivo se necesitan herramientas diagnósticas muy sensibles que identifiquen todas las meningitis de esta etiología. En los países desarrollados, tras la introducción de las vacunas contra el *Haemophilus influenzae B*, la *Neisseria meningitidis C* y el *Streptococcus pneumoniae*, la mayoría de las meningitis infantiles son de etiología vírica. Por ello, las herramientas diagnósticas también deben ser lo más específicas posible para evitar ingresos y tratamientos antibióticos innecesarios en niños con meningitis de etiología viral.

El diagnóstico diferencial de la etiología de las meningitis en los Servicios de Urgencias es difícil, ya que los pacientes consultan con poco tiempo de evolución y no existe ningún parámetro clínico o biológico que tenga una sensibilidad y un valor predictivo negativo (VPN) del 100%. El estado general es el mejor marcador clínico para distinguir las meningitis bacterianas de las víricas, de tal manera que, todos los autores están de acuerdo en tratar con antibiótico intravenoso a todos los pacientes con meningitis y afectación del estado general. A lo largo de los años, se han ideado escalas que combinan datos clínicos y de laboratorio para diferenciar entre la etiología vírica y bacteriana en niños con meningitis y buen estado general. Intentan seleccionar aquellos pacientes que tienen poco riesgo de padecer una meningitis bacteriana y en los que, por lo tanto, se puede evitar el tratamiento antibiótico e, incluso, el ingreso hospitalario. La escala de Boyer<sup>1</sup> (EB), una de

las más utilizadas en nuestro medio, combina tres datos clínicos y cinco parámetros biológicos. La escala de Boyer modificada<sup>2</sup> (EBM) añade a la anterior tres criterios biológicos. El Bacterial Meningitis Score<sup>3</sup> (BMS), más reciente que la anterior, ha sido validado en EEUU<sup>4</sup> y Francia<sup>5, 6</sup> en pacientes con meningitis y buen estado general. Incluye sólo un dato clínico – convulsión – y cuatro parámetros biológicos

La procalcitonina (PCT) y la proteína C-reactiva son, en la práctica clínica actual, los mejores y más utilizados marcadores biológicos – con mayor sensibilidad y especificidad - para el diagnóstico de infecciones bacterianas graves<sup>11</sup>.

## **Objetivos**

El objetivo principal del estudio es comparar la efectividad de la escala de Boyer (EB), el Bacterial Meningitis Score (BMS) y la escala de Boyer modificada (EBM). Asimismo se propone una modificación al BMS añadiéndole la PCT y analizar su efectividad. La modificación que se propone en el BMS es en los casos en que la puntuación es 1 y éste se debe a tener más de 10.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> en sangre periférica (el parámetro menos específico de esta escala); de tal forma que si en ese supuesto la PCT es menor de 0,5 ng/mL no se indicaría el inicio de antibioterapia



Los objetivos secundarios son:

- Analizar el comportamiento de los parámetros clínicos y biológicos más utilizados en el diagnóstico de meningitis para diferenciar la etiología vírica y bacteriana.
- Estudiar la utilidad de la proteína C-reactiva y de la procalcitonina en el diagnóstico diferencial de las meningitis.
- Conocer la etiología de las meningitis en nuestro medio en el período del estudio.

### **Pacientes y métodos**

Desde enero de 2009 a diciembre de 2010 se ha realizado un estudio prospectivo multicéntrico, en 7 hospitales españoles, de los pacientes diagnosticados de meningitis. Se han incluido los pacientes con una edad comprendida entre 1 mes y 18 años de vida, diagnosticados de meningitis en los Servicios de Urgencias de los centros participantes, que aceptaron participar en el estudio y que no tenían ningún criterio de exclusión. Los criterios de exclusión fueron:

- Niños con menos de 1 mes de vida.
- Pacientes con cirugía craneal previa (en el año anterior al diagnóstico).
- Portadores de válvula de derivación ventrículo-peritoneal.
- Traumatismo craneal abierto en los 6 meses previos.
- Existencia de inmunodepresión.
- Evidencia de mal estado general en la primera valoración en urgencias.

El consentimiento informado lo firmaban los padres si el niño tenía menos de 12 años de edad y el propio enfermo si era mayor de esa edad. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro coordinador del mismo, el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.

Se han recogido datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y evolutivos. Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables clínicas y biológicas estudiadas en la muestra, diferenciando el grupo de meningitis bacterianas del resto. Se han comparado las características de los dos grupos de meningitis mencionados. Se ha evaluado la utilidad diagnóstica de las escalas objeto de estudio así como el rendimiento diagnóstico de cada prueba por separado. Además se ha sometido a regresión logística las escalas evaluadas, para valorar el valor diagnóstico de cada variable en el modelo global. Se han utilizado los programas SPSS versión 17.0 y Epidat 3.1.

## **Resultados**

Durante el período de estudio 281 niños fueron diagnosticados de meningitis (más de 10 leucocitos/mm<sup>3</sup>). Para los análisis posteriores se excluyeron 37 pacientes que no cumplían todos los criterios de inclusión. Finalmente, se obtuvo una muestra de 244 pacientes (38,1% mujeres y 61,9% hombres) con una mediana de edad de 4,3 años. Tenían una meningitis bacteriana 17 de ellos (7%) y 227 una meningitis aséptica (93%). La mediana de edad de los pacientes con meningitis bacteriana fue de 8,2 meses. Se trataba de 7 varones y 10 mujeres. El germen identificado en los 17 niños con meningitis bacterianas fue: *Neisseria meningitidis* (10), *Streptococcus pneumoniae* (5), *Streptococcus agalactiae* (1) y *Klebsiella pneumoniae* (1).

El BMS se pudo aplicar a 239 de las 244 meningitis de la muestra. Obtuvo una sensibilidad de 94,1% (IC 95% 79,9-100) y una especificidad del 49,1% (IC 95% 42,3-55,9). A 229 meningitis de la muestra se les pudo aplicar la EB, su sensibilidad fue de 76,5% (IC 95% 53,4-99,6) con una especificidad de 99,5 % (IC 95% 98,4 -100). El BMS asociado a PCT se pudo aplicar a 175 de las 244 meningitis de la muestra con una sensibilidad de 88,2% (IC 95%70-100) y una especificidad de 81,7% (IC 95% 75,3-88). A 159 de las meningitis se les pudo aplicar la EBM siendo la sensibilidad de 83,3% (IC 95% 58,1-100) y la especificidad de 98% (IC 95% 95,3 -100).

De los parámetros biológicos analizados destacaron por su utilidad para el diagnóstico diferencial de las meningitis la proteinorraquia, con un área bajo la curva ROC de 0,96 (IC 95% 0,9-1), y el ácido láctico en LCR con un área de 0,99 (IC 95% 0,96-1). En cuanto a los reactantes de fase aguda, el área bajo la curva de la proteína C-reactiva fue de de 0,97 (IC 95% 0,94-1); el mejor punto de corte en esta muestra fue 5 mg/dl que obtuvo una sensibilidad de 88% (IC 95% 70-100) y una especificidad de 95% (IC 95% 91,5-98). La procalcitonina tuvo un área bajo la curva de 0,97 (IC 95% 0,91-1), situándose el mejor punto de corte en 3 ng/dl con una sensibilidad de 93,3 % (IC 95% 77,4-100), una especificidad de 100% (IC 95% 99,7-100). Comparando los likelihood ratio y las probabilidades posttest obtenidas con el BMS, la EB, el BMS asociado a PCT, la EBM, la proteína C-reactiva y la PCT (analizando varios puntos de corte para los dos reactantes de fase aguda), para descartar o diagnosticar una infección bacteriana en los niños con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo, la procalcitonina (punto de corte de 2 ng/ml) fue la que obtuvo mejores resultados: likelihood ratio positivo 163,3 (IC 95% 23-1158,4), likelihood ratio negativo 0,07 (0,01-0,45), probabilidad posttest positivo 92,5%, probabilidad posttest negativo 0,52%. En el análisis de regresión logística de los parámetros incluidos en las escalas, la PCT y las proteínas de LCR se confirmaron como variables independientes de riesgo de padecer una meningitis bacteriana en pacientes con pleocitosis en el LCR.

## **Conclusión**

Todas las escalas evaluadas en nuestro estudio resultaron herramientas útiles para el manejo clínico de un niño mayor de 2 meses de edad con pleocitosis de LCR. La más sensible es el BMS (94,1%) y la más específica la EB (99,5%). La proteína C-reactiva y la procalcitonina tuvieron mejor rendimiento para decidir la indicación de tratamiento antibiótico que cualquiera de las escalas. Se propone realizar más estudios en este sentido para validar el uso exclusivo de los reactantes de fase aguda en el manejo de las meningitis en urgencias.

## *BIBLIOGRAFÍA*



## BIBLIOGRAFÍA

1. Thome, J., Bovier-Lapierre, M., Vercherat, M., and Boyer, P., *[Bacterial or viral meningitis? Study of a numerical score permitting an early etiologic orientation in meningitis difficult to diagnose]*. *Pediatric*, 1980. **35**(3): p. 225-36.
2. Pérez Martínez, A., Molina Cabañero, J.C., Quintero Calcano, V., de Vicente Aymat, A., and de La Torre Espí, M., *[Utility of Boyer's score modified for the differential diagnosis of bacterial and viral meningitis]*. *An Esp Pediatr*, 2001. **55**(1): p. 15-9.
3. Nigrovic, L.E., Kuppermann, N., and Malley, R., *Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era*. *Pediatrics*, 2002. **110**(4): p. 712-9.
4. Nigrovic, L.E., Kuppermann, N., Macias, C.G., Cannavino, C.R., Moro-Sutherland, D.M., Schremmer, R.D., et al., *Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis*. *JAMA*, 2007. **297**(1): p. 52-60.
5. Dubos, F., De la Rocque, F., Levy, C., Bingen, E., Aujard, Y., Cohen, R., et al., *Sensitivity of the bacterial meningitis score in 889 children with bacterial meningitis*. *J Pediatr*, 2008. **152**(3): p. 378-82.
6. Dubos, F., Korczowski, B., Aygun, D.A., Martinot, A., Prat, C., Galetto-Lacour, A., et al., *Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules*. *Arch Dis Child*, 2010. **95**(12): p. 963-7.
7. Agüero, G., Davenport, M.C., Del Valle Mde, L., Gallegos, P., Kannemann, A.L., Bokser, V., et al., *[Validation of a clinical prediction rule to distinguish bacterial from aseptic meningitis]*. *Arch Argent Pediatr*, 2010. **108**(1): p. 40-4.

8. Piérart, J. and Lepage, P., [*Value of the "Bacterial Meningitis Score" (BMS) for the differential diagnosis of bacterial versus viral meningitis*]. Rev Med Liege, 2006. **61**(7-8): p. 581-5.
9. Tuerlinckx, D., El Hayeck, J., Van der Linden, D., Bodart, E., and Glupczynski, Y., *External validation of the bacterial meningitis score in children hospitalized with meningitis*. Acta Clin Belg, 2012. **67**(4): p. 282-5.
10. Mekitarian Filho, E., Horita, S.M., Gilio, A.E., Alves, A.C., and Nigrovic, L.E., *The bacterial meningitis score to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children from Sao Paulo, Brazil*. Pediatr Infect Dis J, 2013. **32**(9): p. 1026-9.
11. Simon, L., Gauvin, F., Amre, D.K., Saint-Louis, P., and Lacroix, J., *Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(2): p. 206-17.
12. Kliegman, R. and Nelson, W.E., *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. 2007, Philadelphia: Saunders. lii, 3147 p.
13. Mandell, G.L., Bennett, J.E., and Dolin, R., *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. 2010, Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier.
14. de Ory, F., Avellon, A., Echevarria, J.E., Sanchez-Seco, M.P., Trallero, G., Cabrerizo, M., et al., *Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study*. J Med Virol, 2013. **85**(3): p. 554-62.
15. Davison, K.L. and Ramsay, M.E., *The epidemiology of acute meningitis in children in England and Wales*. Arch Dis Child, 2003. **88**(8): p. 662-4.
16. Logan, S.A. and MacMahon, E., *Viral meningitis*. BMJ, 2008. **336**(7634): p. 36-40.
17. Khetsuriani, N., Lamonte-Fowlkes, A., Oberst, S., Pallansch, M.A., Centers for Disease, C., and Prevention, *Enterovirus surveillance--United States, 1970-2005*. MMWR Surveill Summ, 2006. **55**(8): p. 1-20.



18. Trallero, G., Avellón, A., Otero, A., De Miguel, T., Pérez, C., Rabella, N., et al., *Enteroviruses in Spain over the decade 1998-2007: virological and epidemiological studies*. J Clin Virol, 2010. **47**(2): p. 170-6.
19. Gutiérrez Rodríguez, M.A., García Comas, L., Rodero Garduno, I., García Fernández, C., Ordobás Gavín, M., Ramírez Fernández, R., et al., *Increase in viral meningitis cases reported in the Autonomous Region of Madrid, Spain, 2006*. Euro Surveill, 2006. **11**(11): p. E0611033.
20. Li, C.C., Yang, M.Y., Chen, R.F., Lin, T.Y., Tsao, K.C., Ning, H.C., et al., *Clinical manifestations and laboratory assessment in an enterovirus 71 outbreak in southern Taiwan*. Scand J Infect Dis, 2002. **34**(2): p. 104-9.
21. Pérez-Vélez, C.M., Anderson, M.S., Robinson, C.C., McFarland, E.J., Nix, W.A., Pallansch, M.A., et al., *Outbreak of neurologic enterovirus type 71 disease: a diagnostic challenge*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(8): p. 950-7.
22. Kehle, J., Roth, B., Metzger, C., Pfitzner, A., and Enders, G., *Molecular characterization of an Enterovirus 71 causing neurological disease in Germany*. J Neurovirol, 2003. **9**(1): p. 126-8.
23. Gil-Prieto, R., García-García, L., Álvaro-Meca, A., González-Escalada, A., Viguera Ester, P., and Gil De Miguel, A., *The burden of hospitalizations for meningococcal infection in Spain (1997-2008)*. Vaccine, 2011. **29**(34): p. 5765-70.
24. Casado-Flores, J., Rodrigo, C., Arístegui, J., Martínón, J.M., Fenoll, A., and Méndez, C., *Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine*. Pediatr Infect Dis J, 2008. **27**(11): p. 1020-2.

25. Dubos, F., Marechal, I., Husson, M.O., Courouble, C., Aurel, M., Martinot, A., et al., *Decline in pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine in northern France*. Arch Dis Child, 2007. **92**(11): p. 1009-12.
26. Picazo, J., Ruiz-Contreras, J., Casado-Flores, J., Giangaspro, E., Del Castillo, F., Hernández-Sampelayo, T., et al., *Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar*. Clin Vaccine Immunol, 2011. **18**(1): p. 89-94.
27. Villó Sirerol, N., Blanco González, J.E., Sevilla Ramos, P., Vegas Muñoz, E., García Herrero, M.A., Álvarez Coca, J., et al., *[Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae serotype B invasive disease. A 12-year retrospective study]*. An Pediatr (Barc), 2004. **61**(2): p. 150-5.
28. Oostenbrink, R., Moons, K.G., Theunissen, C.C., Derksen-Lubsen, G., Grobbee, D.E., and Moll, H.A., *Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis?* Pediatr Emerg Care, 2001. **17**(3): p. 161-4.
29. Negrini, B., Kelleher, K.J., and Wald, E.R., *Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis*. Pediatrics, 2000. **105**(2): p. 316-9.
30. Brouwer, M.C., van de Beek, D., Heckenberg, S.G., Spanjaard, L., and de Gans, J., *Community-acquired Listeria monocytogenes meningitis in adults*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(10): p. 1233-8.
31. Bonadio, W.A., *The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis*. Pediatr Infect Dis J, 1992. **11**(6): p. 423-31.

32. Kanegaye, J.T., Soliemanzadeh, P., and Bradley, J.S., *Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment*. Pediatrics, 2001. **108**(5): p. 1169-74.
33. Hayden, R.T. and Frenkel, L.D., *More laboratory testing: greater cost but not necessarily better*. Pediatr Infect Dis J, 2000. **19**(4): p. 290-2.
34. Nigrovic, L.E., Kuppermann, N., McAdam, A.J., and Malley, R., *Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic diagnosis of pretreated children with meningitis*. Pediatr Infect Dis J, 2004. **23**(8): p. 786-8.
35. Geiseler, P.J., Nelson, K.E., Levin, S., Reddi, K.T., and Moses, V.K., *Community-acquired purulent meningitis: a review of 1,316 cases during the antibiotic era, 1954-1976*. Rev Infect Dis, 1980. **2**(5): p. 725-45.
36. Luaces-Cubells, C., Mintegi, S., García-García, J.J., Astobiza, E., Garrido-Romero, R., Velasco-Rodríguez, J., et al., *Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department*. Pediatr Infect Dis J, 2012. **31**(6): p. 645-7.
37. Andreola, B., Bressan, S., Callegaro, S., Liverani, A., Plebani, M., and Da Dalt, L., *Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department*. Pediatr Infect Dis J, 2007. **26**(8): p. 672-7.
38. Galetto-Lacour, A., Zamora, S.A., and Gervaix, A., *Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center*. Pediatrics, 2003. **112**(5): p. 1054-60.
39. Manzano, S., Bailey, B., Gervaix, A., Cousineau, J., Delvin, E., and Girodias, J.B., *Markers for bacterial infection in children with fever without source*. Arch Dis Child, 2011. **96**(5): p. 440-6.

40. Lembo, R.M. and Marchant, C.D., *Acute phase reactants and risk of bacterial meningitis among febrile infants and children*. Ann Emerg Med, 1991. **20**(1): p. 36-40.
41. Hansson, L.O., Axelsson, G., Linne, T., Aurelius, E., and Lindquist, L., *Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis*. Scand J Infect Dis, 1993. **25**(5): p. 625-30.
42. De Cauwer, H.G., Eykens, L., Hellinckx, J., and Mortelmans, L.J., *Differential diagnosis between viral and bacterial meningitis in children*. Eur J Emerg Med, 2007. **14**(6): p. 343-7.
43. Reinhart, K., Karzai, W., and Meisner, M., *Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection*. Intensive Care Med, 2000. **26**(9): p. 1193-200.
44. Gendrel, D., Raymond, J., Assicot, M., Moulin, F., Iniguez, J.L., Lebon, P., et al., *Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis*. Clin Infect Dis, 1997. **24**(6): p. 1240-2.
45. Schwarz, S., Bertram, M., Schwab, S., Andrassy, K., and Hacke, W., *Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis*. Crit Care Med, 2000. **28**(6): p. 1828-32.
46. Dubos, F., Korczowski, B., Aygun, D.A., Martinot, A., Prat, C., Galetto-Lacour, A., et al., *Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2008. **162**(12): p. 1157-63.
47. Nigrovic, L.E., Malley, R., Macias, C.G., Kanegaye, J.T., Moro-Sutherland, D.M., Schremmer, R.D., et al., *Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis*. Pediatrics, 2008. **122**(4): p. 726-30.
48. López-Herce J, C.C., Baltodano A, Rey C, Rodríguez A, Lorente MJ, *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos*. 3th ed. 2009, Madrid. 1119.

49. Spanos, A., Harrell, F.E., Jr., and Durack, D.T., *Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations.* JAMA, 1989. **262**(19): p. 2700-7.
50. Hoen, B., Viel, J.F., Paquot, C., Gerard, A., and Canton, P., *Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1995. **14**(4): p. 267-74.
51. Jaeger, F., Leroy, J., Duchene, F., Baty, V., Baillet, S., Estavoyer, J.M., et al., *Validation of a diagnosis model for differentiating bacterial from viral meningitis in infants and children under 3.5 years of age.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2000. **19**(6): p. 418-21.
52. Freedman, S.B., Marrocco, A., Pirie, J., and Dick, P.T., *Predictors of bacterial meningitis in the era after Haemophilus influenzae.* Arch Pediatr Adolesc Med, 2001. **155**(12): p. 1301-6.
53. Oostenbrink, R., Moons, K.G., Twijnstra, M.J., Grobbee, D.E., and Moll, H.A., *Children with meningeal signs: predicting who needs empiric antibiotic treatment.* Arch Pediatr Adolesc Med, 2002. **156**(12): p. 1189-94.
54. Bonsu, B.K. and Harper, M.B., *Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleocytosis: a multivariable regression model.* Pediatr Infect Dis J, 2004. **23**(6): p. 511-7.
55. Bonsu, B.K., Ortega, H.W., Marcon, M.J., and Harper, M.B., *A decision rule for predicting bacterial meningitis in children with cerebrospinal fluid pleocytosis when gram stain is negative or unavailable.* Acad Emerg Med, 2008. **15**(5): p. 437-44.
56. Chavanet, P., Schaller, C., Levy, C., Flores-Cordero, J., Arens, M., Piroth, L., et al., *Performance of a predictive rule to distinguish bacterial and viral meningitis.* J Infect, 2007. **54**(4): p. 328-36.

57. Dubos, F., Moulin, F., Raymond, J., Gendrel, D., Breart, G., and Chalumeau, M., *[Distinction between bacterial and aseptic meningitis in children: refinement of a clinical decision rule]*. Arch Pediatr, 2007. **14**(5): p. 434-8.
58. Tunkel, A.R., Hartman, B.J., Kaplan, S.L., Kaufman, B.A., Roos, K.L., Scheld, W.M., et al., *Practice guidelines for the management of bacterial meningitis*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(9): p. 1267-84.
59. Nigrovic, L.E., Malley, R., and Kuppermann, N., *Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies*. Arch Dis Child, 2012. **97**(9): p. 799-805.
60. Huy, N.T., Thao, N.T., Diep, D.T., Kikuchi, M., Zamora, J., and Hirayama, K., *Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis*. Crit Care, 2010. **14**(6): p. R240.
61. Águeda, S., Campos, T., and Maia, A., *Prediction of bacterial meningitis based on cerebrospinal fluid pleocytosis in children*. Braz J Infect Dis, 2013. **17**(4): p. 401-4.
62. Kanegaye, J.T., Nigrovic, L.E., Malley, R., Cannavino, C.R., Schwab, S.H., Bennett, J.E., et al., *Diagnostic value of immature neutrophils (bands) in the cerebrospinal fluid of children with cerebrospinal fluid pleocytosis*. Pediatrics, 2009. **123**(6): p. e967-71.
63. Dubos, F., Lamotte, B., Bibi-Triki, F., Moulin, F., Raymond, J., Gendrel, D., et al., *Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis*. Arch Dis Child, 2006. **91**(8): p. 647-50.

